الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

القيمة التشخيصية لواسمات تليف الكبد الحيوية عند مرضى التهاب الكبد المزمنB و C.

Fibrotest Diagnostic Value In Chronic Hepatitis B and C

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الباطنة لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الهضمية

إشراف :الأستاذ الدكتور رائد أبو حرب

إعداد :الدكتورة هنادي موسى

2009-2010

الدراسة النظرية

تليف الكبد

مقدمة:

التليف الكبدي هو حدثية التهابية تتميز بتراكم المادة الخارج خلوية أوجزيئات الندبة Scar molecules في النسيج الكبدي بعد الأذية المزمنة للكبد، وفي نهاية المطاف ،تليف الكبد يؤدي إلى تشمع الكبد ويتميز بتكوين العقيدات التجددية .
وهذا التليف عكوس وقد يكون التشمع الكبدي عكوسا"ايضا"وإن المرحلة الدقيقة التي يكون التليف/ التشمع لا رجعة فيه غير معروفة بدقة.
أسباب التشمع الكبدي متعددة وتشمل : أسباب الخلقية ، الاستقلابية انتانية ، وسمية ، وبالرغم من اختلاف العوامل المسببة إلا الشكل النهائي للندبة الكبدية يكون واحد .
وعلاوة على ذلك ، فإن الخلايا والعوامل المشاركة في هذة الاستجابة التليفية في الكبد هي مشابهة لتلك العوامل المشاركة في إحداث الحدثية التليفية في الأنسجة البرانشيمية الأخرى مثل الكلية والرئة ،الجلد.
التليف يحدث اولا" في المناطق التي هي أشد تضررا".
في الكبد الطبيعية الخلايا النجمية هي خلايا هاجعة وظيفتها الأساسية هي تخزين فيتامين (أ).
العديد من الدراسات المجراة في المختبر تشير إلى أنه في استجابة الكبد للأذية تتفعل الخلايا النجمية و تفقد فيتامين (أ) و تصبح شديدة التكاثر و تكون المادة الخارج خلوية الغنية بالنوع الأول من الكولاجين.
وهذا قد ساعد في تحديد الآليات الكامنة ، ومن المرجح أن يؤدي إلى علاجات جديدة مضادة للتليف لكثير من الأعضاء ، بما في ذلك الكبد.

المادة خارج الخلوية

مكوناتها في الكبد الطبيعي و الكبد المتليف :
مكونات المادة خارج الخلية الكبدية تشمل عدة عائلات من الجزيئات الهيكلية والداعمة منها:

- collagens
- noncollagen glycoproteins
- matrix-boundgrowth factor
- .glycosaminoglycans
- بروتيوغليكان
- البروتينات الخلالية.(1)

في الكبد الطبيعية يحتوي على (أنواع الكولاجين الأول والثالث والخامس والحادي عشر) التي تكون محصورة الى حد كبير في المحفظة،و حول الأوعية و المسافة البابية ، مع بعض الألياف المتناثرة التي تحتوي على النوع الأول و الثالث من الكولاجين في المسافة تحت البطانية لأشباه الجيوب .

في حالات التليف المتقدمة يزيد المحتوى من الكولاجين من 3 إلى 10 أضعاف .(2)

كيفية حدوث التليف الكبدي :

تجمع المادة الخارج خلوية في مسافة ديس Disse (وهي المسافة الكائنة بين الخلايا البطانية لأشباه الجيوب و الخلايا الكبدية) يؤدي الى capillarization وهو الحدث الأكثر أهمية الناجم عن تراكم المادة الخارج خلوية.

إن استبدال الغشاء القاعدي منخفض الكثافة بغشاء القاعدي عالي الكثافة يؤثر مباشرة على وظيفة الخلايا الكبدية و الاستمرار في تفعيل الخلايا النجمية، مما يفسر اضطراب الوظيفة الاستقلابية و التركيبية و تعطيل نقل المواد الذوابة بالدم من اشباه الجيوب الى **الخلايا الكبدية في مراحل التشمع المتقدمة (3).**

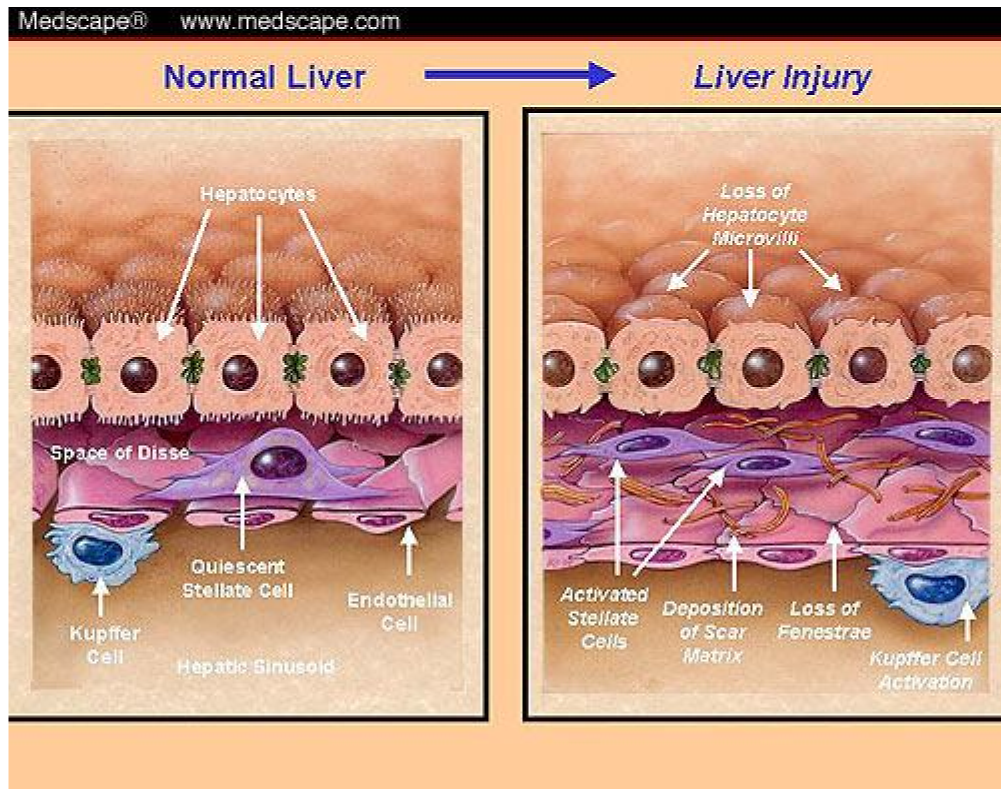


Figure 1. Matrix and cellular alterations in hepatic fibrosis. Changes in the subendothelial space of Disse and sinusoid as fibrosis develops in response to liver injury include alterations in both cellular responses and extracellular matrix composition. Stellate cell activation leads to accumulation of scar (fibril-forming) matrix. This in turn contributes to the loss of hepatocyte microvilli and sinusoidal endothelial fenestrae, which result in deterioration of hepatic function. Kupffer cell (macrophage) activation accompanies liver injury and contributes to paracrine activation of stellate cells. (Reprinted with permission from Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem. 2000;275:2247-2250).

ECM can directly influence the function of surrounding cells through interaction with cell surface receptors, including integrins and nonintegrin matrix receptors (such as discoidin domain receptor 2). ECM can also indirectly affect cell function via release of soluble cytokines, which in turn are controlled by local metalloproteinases.

مصادر المادة خارج الخلوية في الكبد الطبيعي و الكبد المتليف:

الخلايا النجمية هي مصدر المادة الخارج خلوية في الكبد الطبيعي والكبد المتليف و تسكن هذة الخلايا المسافة بين الخلايا الكبدية والخلايا البطانية لأشباه الجيوب و وظيفتها الأساسية هي تخزين فيتامين (أ).(4,5)

تنشيط الخلايا النجمية هو الحدث المركزي في التليف الكبدي حيث تنتقل الخلايا االهاجعة الغنية بفيتامين (أ) الى مولدة لليلف.

تفعيل الخلايا النجمية:

تفعيل يتكون من مراحل رئيسية :

1. التفعيل البدئي للخلايا النجمية (بدئي)
2. استمرارية التفعيل .

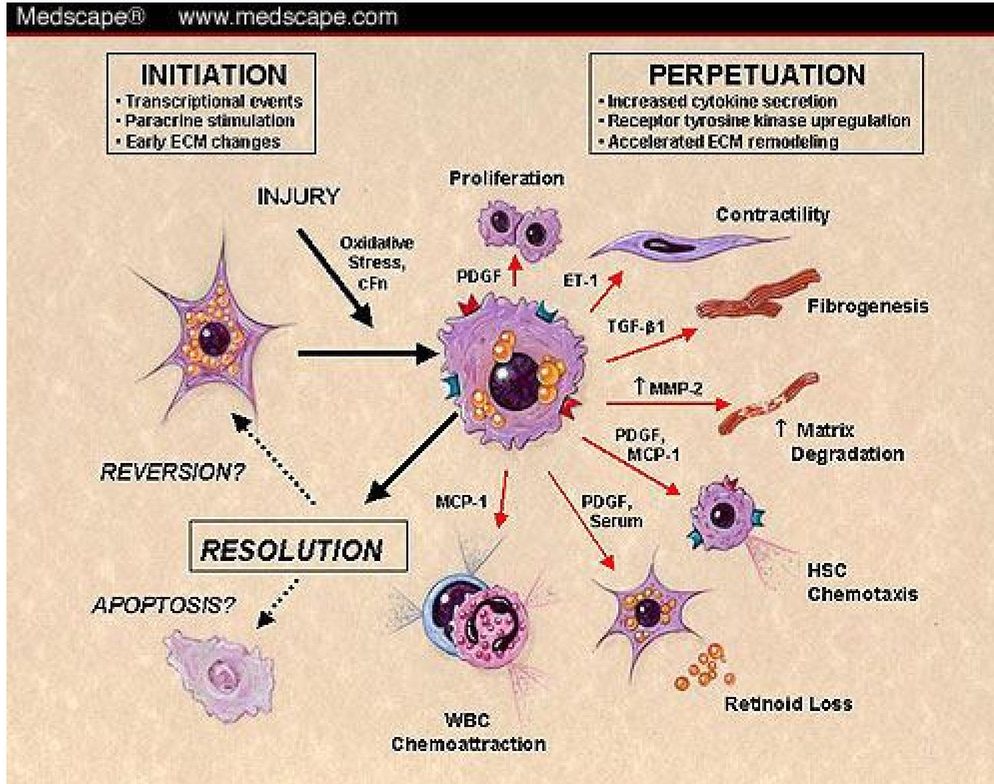


Figure 2. Phenotypic features of hepatic stellate cell activation during liver injury and resolution. Following liver injury, hepatic stellate cells undergo "activation" which connotes a transition from quiescent vitamin A-rich cells into proliferative, fibrogenic, and contractile myofibroblasts. The major phenotypic changes after activation include proliferation, contractility, fibrogenesis, matrix degradation, chemotaxis, retinoid loss, and WBC chemoattraction. Key mediators underlying these effects are shown. The fate of activated stellate cells during resolution of liver injury is uncertain, but may include reversion to a quiescent phenotype and/or selective clearance by apoptosis. (Reprinted with permission from Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem. 2000;275:2247-2250).

أولا" : التفعيل البدئي للخلايا النجمية : Initiation of Satellate Cell Activation

التغيرات المبكرة في الخلايا النجمية من المرجح أن ينتج عن التحفيز باركرين من الخلايا المجاورة ، بما في ذلك الخلايا البطانية لأشباه الجيوب Kupffer cell والخلايا الكبدية والصفيحات الدموية والكريات البيضاء .

1. تشارك الخلايا البطانية في التفعيل سواء عن طريق إنتاج فايبرونكتين الخلوية و تحويل عامل النمو بيتا من الشكل الكامن إلى الشكل الفعال (TGF-beta).
2. إن ارتشاح **خلية كوبفر** وتنشيطها أيضا يلعب دورا" بارزا" في هذة العملية

لوحظ أن تدفق خلية كوبفر إلى مكان الأذية يتزامن مع ظهور علامات تفعيل الخلايا النجمية .

إن خلية كوبفر يمكن أن تحفز تركيب المادة الخارج خلوية وإطراح الرتينوئيدات من الخلايا النجمية ، من خلال إفرازالسيتوكينات و الجذور الأكسجينية الحرة / البيروكسيدات الشحمية .

التكاثر قد ينسب الى (TGF-alpha) المشتقة من خليةكوبفر (6,7)

تنتج خلايا كوبفر السيتوكينات المضادة للالتهاب و محرضة على الالتهاب.

من الوسائط التي تؤثر بها خلية كوبفر هي :

افرازالميتالوبروتيناز 9 الخلالية،جليتيناز ب.

الميتالوبروتيناز 9 يفعل (TGF-beta)و من ثم يحفز الخلايا النجميةعلى تركيب المادة الخارج خلوية.(8)

و اخيرا" الخلايا كوبفر تشكل مصدرا هاما" لأنواع الأكسجين التفاعلية Reative Oxygen Species(ROS) في الكبد والتي تحفز الخلايا النجميةعلى تركيب المادة الخارج خلوية. (9)

3. **الخلايا الكبدية**:هي الأكثر وفرة" في الكبد وتمثل مصدرا"قويا"للبيروكسيدات الشحمية (Lipid peroxides) في أمراض الكبد الالتهابية.
4. **الصفيحات :** تمثل مصدرا"لعوامل النمو ، وموجودة في الكبد المتأذي،منها PDGF,TGFB-beta1,EGF.(11)
5. تنضم **الكريات البيضاء** التي يتم تجنيدهم في الكبد أثناء الاصابة الى الخلايا كوبفر لانتاج مركبات تعدل سلوك الخلايا النجمية أيضا".

حيث أن العدلات المفعلة تزيد تركيب الكولاجين 3 أضعاف.(12)

العدلات

6. اللمفاويات:

تشكل اللمفاويات المساعدة CD4+ T-helper(Th) مصدر هام للسيتوكينات .

إن Th1 تنتج السيتوكينات التي تتوسط المناعة الخلوية منها : IFN . IL2, TNFa

- Th2 تنتج IL4,IL5,IL6,IL13 التي تتوسط المناعة الخلطية .

إن سيتوكينات Th1 تثبط تطور الخلايا التائية Th2 ، وسيتوكينات Th2 تثبط تطور الخلايا التائية Th1 ، وعادة تكون الاستجابة وحيدة الجانب إما Th1 أو Th2 وليس كلاهما.

وهذة الاستجابة أحادية الجانب تتم تحت تأثير وراثي و جيني .

في تليف الكبد وجد أن الخلايا التائية Th2 تعلب دورا" هاما أكثر من Th1 .(13,14)

ثانيا" :استمرارية تفعيل الخلايا النجمية : Perpetuation of Stellate Cell Activation

يتميز بحدوث عدة تغيرات في سلوكيات الخلايا النجمية :

التكاثر : Proliferation

إن PDGF المفرز من الصفيحات أقوى محرض على الانقسام للخلايا النجمية وتفعيل مستقبلاته بالبداية في الخلايا النجمية مما يزيد من استجابتها لهذا العامل المحرض على الانقسام . (15)

الجذب الكيماوي : Chemotaxis

إن الخلايا النجمية تهاجر باتجاه الجاذبات chemoattractants .

توليد الألياف : Fibrogenesis

إن زيادة انتاج المادة الخلالية هو الطريق المباشر الذي من خلاله الخلايا النجمية تحدث التليف إن أقوى عامل هو TGF-beta الذي يحرض على انتاج الكولاجين النمط الأول .

إن مركبات البيروكسيداز الشحمية تحرض على تركيب المادة الخلالية وهذا ناتج عن فقدان الوظيفة المضادة للأكسدة عند الخلايا النجمية أثناء تفعيلها .(16)

وهنا جاءت الفكرة من استخدام مضادات الأكسدة في علاج تليف الكبد .

التقلص : Contratility

تقلص الخلايا النجمية هو العامل الرئيسي المحدد لزيادة المقاومة البابية في تشمع الكبد .

لأن الحزم الكولاجينية في المراحل النهائية من التشمع تحتوي عددا" كبيرا"من الخلايا النجمية المفعلة .

أهم محرض للتقلص هو Endothelin-1 و مستقبلاته موجودة في الخلايا النجمية الهاجعة والمفعلة .(17)

ومن العوامل المؤثرة في التقلص أيضا"البروستاغلاندينات المفرزة من قبل خلايا كوبفر (Prostaglandin E2 (PGE2 و (PGD2)

Thromboxanes

حيث أن الترومبكسان يقلصها و البروستاغلاندينات PGE2 يرخيها .

تنكس المادة الخلالية : Matrix degradation

تحدث تغيرات كمية و كيفية في فعاليات البروتياز الخلالية ، مما يلعب دورا" هاما" في إعادة الهيكلة المصاحبة للأذية الكبدية المليفة .(21)

وتلعب الخلايا النجمية دورا" هاما" في انتاج و تنكس المادة الخلالية .

تم التعرف على عدد كبير من حالات البروتين الخلالية - Matrix metalloproteinases وهي أنزيمات معتمدة على الكاليسوم وتعمل على تخريب المواد الكولاجينية و الغير كولاجينية .

وهي خمس أنواع حسب المادة التي تخربها :(18)

1. الخلالية : Interstitial collagenases (MMP-1 ,-8, -13).
2. جيلاتيناز: Gelatinses (MMP-2,-9) ، البروتين المفعل للخلايا المولدة للألياف .
3. Stromelysins (MMP-3, -7 , -10 ,-11)
4. الغشائية : Membrane – type (MMP-14,-15, -16, -17, -24, -25) (19)
5. ميتالوايلاستاز Metalloelastase (MMP-12) .

وإن الفعالية التليفية تعكس محصلة كمية حالات البروتنية الخلالية و مثبطاتها .

في الكبد تنكس المادة الخلالية المرضي يعرف بالتشوه الباكر للمادة الخلالية تحت البطانية نتيجة فعل 4 أنزيمات :

MMP-2,MMP-4 التي تخرب النوع الخامس من الكولاجين ستروموليزين ، MMP-1 التي تخرب بروتوغليكان ، غليكوبروتين .
إن الخلايا النجمية هي المصدر الرئيسي MMP-2 ، مع زيادة في مثبطات MMP و هي TIMP-1 و TIMP-2 تؤدي إلى نقص في فعالية البروتياز مؤديا" إلى تراكم المادة الخلالية .(25,24,23)

فقد الفيتامين A :

عند تفعيل الخلايا النجمية تفقد الفيتامين (A) الذي يخزن عادة على شكل Retinylesters ويطرح على شكل Retinol أي تتم عملية الحلمهة قبل الإطراح ونحن لا نعرف هل لفقد الفيتامين A دور في تعفيل الخلايا النجمية أو أي هذة الريتنوئيد يمكن أن يسرع أو يثبط هذا التفعيل .

جذب الكريات البيض و تحرير السيتوكينات :

WBC chemoattractant and cytokine release

إن إفراز السيتوكينات و تفعيلها يلعب دور هام في استمرار تفعيل الخلايا النجمية ،وذلك من خلال إفراز TGF-beta و endothelin-1 .
إن الخلايا النجمية تزيد الإستجابة الالتهابية بزيادة ارتشاح الكريات البيض الوحيدة والعدلة .

ذلك وبعد تظافر جميع الآليات التي ذكرناها يحدث التليف الكبدي الذي ينتهي في نهاية المطاف بتشمع الكبد والذي يتميز ب:

1. تخرب البنية الفصيصية الطبيعية للكبد فيحدث نقص بعدد الخلايا الوظيفية .
2. تسمك مسافة ديس و تراكم المواد التليفية الكولاجينية فيها ونقص عدد الثقوب الفعالة الموجودة بين الخلايا البطانية لأشباه الجيوب الذي يسمى Capillarization أي أن شبه الجيب الدموي يتحول إلى ما يشبه الشعريات نسيجيا" بالتالي يصبح التبادل مع القطب الدموي للخلايا الكبدية قاصرا".

الأمراض التي تؤدي لتليف الكبد :

أولا" : الأمراض الوراثية و أدواء الخزن

1. عوز ألفا 1 أنتي تربسين.
2.داء ويلسن .
3. فركتوزيميا .
4. غالاكتوزيما .
5. أدواء خزن الغليكوجين
6. هيموكروماتوز.
7. داء غوشر .
8. تيروزينميا
9 . تليف الكبد الوراثي .

ثانيا" :الإنتانات :

جرثومية : بروسيلا .
طفيليات (بلهارسيا)
التهابات الكبد الفيروسية المزمنة:HBV+HDV ,HBV, HCV

ثالثا" : أمراض تؤثر على الجريان الدموي في الكبد :

1. بودكياري .
2.قصور القلب .
3. خثار وريد الباب .

رابعا": الأدوية و المواد الكيماوية :

1. الكحول .
2. أميودارون .
3. كلوربرومازين .
4. إيزونيازيد .
5. ميتوتركسات .
6. أوكسي فينيسين .
7. تولبوتاميد .

خامسا": أسباب مناعية

- التهاب الكبد المناعي الذاتي .
- التشمع الصفراوي البدئي .

سادسا" : التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي NASH.

لمحة عن التهاب الكبد البائي : Hepatitis B

في عام 1965 اكتشف Blumberg المستضد السطحي HBsAg والذي عرف أيضا" بالعامل الأسترالي و أضداده Anti HBsAg و بعد عدة سنوات في عام 1970 تمكن العالم Dane من رؤية virion(26) لفيروس التهاب الكبد B ،ومن ذلك الوقت حدثت تطورات هامة في علم الوبائيات و الفيروسات و العلاجات لهذا الفيروس .

إن التهاب الكبد B يعد مشكلة صحية واسعة الإنتشار خاصة في البلدان النامية حيث حوالي 1\3 عامة السكان يتعرضوا للإصابة ،و يوجد حوالي 350 مليون حامل للفيروس مدى الحياة ويحدث انقلاب مصلي عفوي بنسبة 2% فقط سنويا".

وإن حملات التلقيح الوطنية كان لها دور هام في الحد من انتشار التهاب الكبد B في العشرين سنة الأخيرة .

ينتقل المرض دمويا"، جنسيا"، وإن نتائج هذا الإنتان تتعلق بارتكاس الجسم للفيروس حيث ممكن أن يتظاهر بأعراض حادة أو يكون غير عرضي .

هناك بعض المرضى يصبحوا ممنعين وآخرين يصبحوا حاملين مزمنين للفيروس .

من الإختلاطات المتأخرة تشمع الكبد و سرطان الخلية الكبدية .

فيروس التهاب الكبد Bهو DNA virus و هو يقاوم الحرارة و الرطوبة حيث لوحظ أن الفيروس يبقى 15 سنة في درجة الحرارة - 20 م

24 شهر في درجة حرارة - 80 م

6 أشهر في درجة حرارة الغرفة

7 أيام في درجة حرارة 44 م

إن فيروس التهاب الكبد باء أكثر فوعة ب 100مرة من HIV و 10 مرة من HCV (26)

التوزع الجغرافي ومصادر التعرض :

انتشار التهاب الكبد باء يختلف وبشكل ملحوظ في جميع أنحاء العالم وتقسم مناطق التوزع الجغرافي إلى :

- المناطق التي يتوطن فيها المرض مثل جنوب شرق أسيا باستثناء اليابان مثل الصين ،اندونيسيا ،تايوان ،جزء كبيرمن أفريقيا نسبة انتشار المرض (10-20 %) وإن انتقال العدوى يتم أثناء الولادة من الأم الى الوليد .

- المناطق المعرضة للخطر بشكل متوسط وهي تشمل أجزاء من جنوب وشرق أوروبا واليابان وشبه القارة الهندية و حوض البحر المتوسط والكثير من مناطق الاتحاد السوفيتي السابق و نسبة انتشار العدوى (3-5%) ومعظم العدوى تتم عادة عن طريق الجنس و الحقن الوريدية و أثناء الولادة من الأم المصابة لطفلها .
- مناطق ذات انتشار منخفض (0.1-2%)مثل أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية وبعض أجزاء من أمريكا الجنوبية واستراليا ونيوزيلاندا وطريقة العدوى في المقام الأول هو الطريق الأفقية أي بين البالغين عن طريق الجنس واستخدام حقن المخدرات .

يوجد حوالي ثمانية أنماط جينية ويختلف أيضاً التوزع الجغرافي :(30)

A : شمال غرب أوروبا وأمريكا الشمالية وأفريقيا الوسطى

B : جنوب شرق آسيا ، بما في ذلك الصين واليابان وتايوان (يزداد انتشار المرض انتشارا في أمريكا الشمالية)

C: جنوب شرق آسيا (انتشار آخذة في الازدياد في أمريكا الشمالية)

D : جنوب أوروبا والشرق الأوسط والهند

E: غرب أفريقيا

F: أمريكا الوسطى والجنوبية ، أمريكا الأصليين ، بولينيزيا

G: الولايات المتحدة الأمريكية وفرنسا

H: أمريكا الوسطى والجنوبية

طرق انتقال العدوى :

انتقال العدوى من الأم التي لديها التهاب الكبد B إلى الوليد هو المسؤول عن غالبية الإصابات ، حيث (60-90 %)من الأمهات اللواتي لديهن HBsAg إيجابي و HBeAg إيجابي تنقل الإصابة إلى وليدها ، بالمقارنة 20% فقط من الأمهات اللواتي لديهن HBsAg إيجابي و HBeAg سلبي و antiHBe إيجابي ، ينقلن أيضا" الإصابة إلى وليدهن .

ومن الأسباب الأقل شيوعا" :

العاملين في مجال الرعاية الصحية،الوشم ،التلقيح الإصطناعي، زرع الكلية إذا كان المعطي حامل للفيروس .

نقل منتجات الدم : منذ إجراء الفحص الروتيني لوحدات الدم المتبرعة الذي تم تطبيقه في أوائل عام 1970 أصبح انتقال الفيروس عن طريق الدم نادرا"و لكن يمكن انتقال الفيروس من خلال الدم حتى لو كان HBsAg

سلبي حيث يمكن أن يكون في مرحلة الفجوة حيث يكون-anti-HBc IgMإيجابية .
وإذا كان HBeAg إيجابي تزداد خطورة العدوى من الأم إلى الجنين و بعد التعرض للوخز بالأبر الملوثة بالفيروس .

العقابيل السريرية لالتهاب الكبد باء:

إن **السن** الذي يصاب به المريض بالفيروس هو أحد المحددات الرئيسية لعقابيل التهاب الكبد B ،حيث إنه عند الأشخاص البالغين الذين لديهم جهاز مناعي سليم يحدث الإزمان بنسبة(1-5%) ،وعلى العكس فإنه لا يقل عن 95% من الولدان المصابين يحدث لديهم إزمان .
وإن التهاب الكبد B يؤدي للتشمع بنسبة (5-10%)، وسرطان الخلية الكبدية بنسبة (10-15 %).(27,28,29)
لدى البالغين يحدث التهاب الكبد حاد أو صاعق بنسبة أقل من 1% ولكن هذة المجموعة لا تزال تشكل 5% من حالات القصور الكبدي الحاد و تحدث حوالي 400 حالة وفاة سنويا"في الولايات المتحدة الأمريكية و إن معدل البقاء على قيد الحياة في حالات قصور الكبد الصاعق بسبب التهاب الكبدBهي(20%).
وإن زرع الكبد أدى إلى معدلات بقاء من (50-60%) وإن نسبة تكرر الإصابة على الطعم أو الكبد المزروع غير معروفة وذلك بسبب إعطاء الغلوبيولين المناعي HBIG ، بالإضافة إلى الأدوية المضادة للفيروس .

وأيضا يختلف الإنذار حسب Genotype لفيروس التهاب الكبد :
(27,28,29,30)

- احتمال الانقلاب المصلي HBeAg وسلبية المستضد السطحي يكون في يكون في النمط الجيني C أكبر منه في النمط B
- وجد أن الاستجابة للعلاج بالانترفيرون ألفا كانت الأفضل في النمط A وأقل فائدة في النمط D ($A > B \geq C > D$).
- إن تطورالتهاب كبد مزمن يحدث في النمط D بنسبة أكبر من A
- خطر تطور سرطان خلية كبدية : يكون في النمط B أكبر منه في النمط C $B > C$ في الفئة العمرية الأصغر سنا" في تايوان ولكن $C > B$ في الفئة العمرية الأكبر سنا" في اليابان .

هناك أربع مراحل مختلفة تم تحديدها في التهاب الكبد المزمن B :

1. مرحلة التحمل المناعي :Immunotolerant

يكون تعداد الفيروسات في الدم مرتفعا"، خمائر ناقلات الأمين طبيعية HBeAg إيجابي والمريض يكون معد بشدة و ليس لديه أية أعراض خزعة الكبد طبيعية وهذة المرحلة تستمر فترات قصيرة وقد تطول حتى 10-15 سنة .

2. مرحلة الفعالية المناعية :

فيها يبدأ الجسم بالتخلص من الفيروسات فيقل عدد الفيروسات في الدم و ترتفع ناقلات الأمين و يكون HBeAg إيجابي و في نهاية هذة المرحلة يتحول HBeAg إلى سلبي Serocoversion انقلاب مصلي .

3. مرحلة الحامل المزمن غير الفعال : Inactive Carrier

يكون HBeAg سلبي

ناقلات الأمين طبيعية ، الفعالية النخرية الالتهابية في الكبد خفيفة جدا" و سابقا" كانت هذة المرحلة تسمى حامل المزمن سليم أما الآن فتسمى مرحلة الحامل المزمن غير الفعال و ذلك لأن الفيروس قد يتفعل في أية لحظة .

4. مرحلة إعادة التفعيل: Reactivation

و فيها يتفعل المرض إما تلقائيا" و ذلك نادر أو بالأدوية المثبطة للمناعية وفي هذة المرحلة تظهر الفيروسات في الدم و ترتفع ناقلات الأمين والمريض يكون معد بشدة .

المراضة و الوفيات :MortalityAnd Morbidty

تبلغ نسبة الوفيات الناجمة عن التهاب الكبد Bسنويا"(250000) عالميا" و (5000) شخص في الولايات المتحدة الأمريكية .

الجنس : Sex

تكون الإصابة عند الذكور أكثر من الإناث

العرق : Race

إن السود لديهم معدلات إصابة أعلى من الأشخاص من أصل لاتيني أو أبيض .

العمر :

كلما تعرض المريض للمرض بعمر أبكر ارتفعت نسبة الإزمان و قد تصل إلى 90% عند الرضع و 25-50% عند الأطفال بينما 5% عند البالغين و 20-30% عند كبار السن .

القصة السريرية : Clinical History

يحدث طيف واسع من الأعراض و التي تتراوح من التهاب كبد تحت سريري إلى التهاب كبد حاد أو صاعق خلال المرحلة الحادة .
أو حامل غير عرضي ، و التهاب كبد مزمن ،إلى تشمع كبد و سرطان الخلية الكبدية خلال مرحلة الإزمان .

الطور الحاد :

فترة الحضانة 1-6 أشهر

الأعراض تتضمن:

1- دعث

2- غثيان

3- إقياء

4- حمى خفيفة

5- آلام عضلية

6- تعب عام

7- اضطراب حاسة الذوق و الشم حيث يحدث نفور من رائحة بعض الأطعمة و الدخان ألم بالمراق الأيمن و الشرسوف من خفيف إلى متوسط الشدة .

المرضى الذين يحدث لديهم التهاب كبد صاعق قد يحدث لديهم :

اعتلال دماغي كبدي الذي يتظاهر :

1-نعاس

2-اضطراب في النوم

3-تخليط دهني

4-سبات

الطور المزمن :

يكون المرضى الذين لديهم التهاب كبد مزمن غير فعال غيرعرضيين أما المرضى الذين لديهم التهاب كبد مزمن فعال خاصة في طور التناسخ ممكن أن يشكو من أعراض مماثلة لتلك المشاهدة في التهاب الكبد الحاد:

1- تعب

2- دعث

3-غثيان

4-عدم ارتياح في المراق الأيمن

سريريا":

1- **مرضى التهاب الكبد الحاد** :عادة لايوجد لديهم موجودات سريرية و الفحص يمكن أن يظهر : حمى خفيفة الدرجة ، يرقان ، ضخامة كبدية (متوسطة و طرية) ضخامة طحالية (5-15%) ، حمامى راحية (نادرة) عنكبوت وعائي (نادرا).

2- مرضى التهاب الكبد المزمن :يمكن مشاهدة ضخامة كبدية ، حمامى راحية ، عنكبوت وعائي .

3- المرضى الذين لديهم تشمع : حبن ، يرقان ،قصة دوالي نازفة، وذمة محيطية تثدي ، ضمور خصيتين ، دوران جانبي .

التشخيص :

مخبريا":

التهاب الكبد الحاد :

1- ارتفاع ناقلات الأمين و قد يصل (1000-2000) وحدة دولية \ مل ALTاكبر من ASTهي السمة المميزة لهذا المرض .

2- الفوسفاتاز القلوية ممكن أن ترتفع ولكن لاتتجاوز 3 أضعاف الطبيعي .

3- الألبومين ممكن أن ينخفض بشكل طفيف وممكن أن يرتفع مستوى حديد المصل في الطور ما قبل اليرقان .

4- ممكن أن يحدث نقص تعداد الكريات البيض ، زيادة في سرعة التثفل .

5- فقر دم ناجم قصر عمر الكرية الحمراء ، ممكن أن يحدث انحلال دم أما نقص الصفيحات فهو نادر.

6- تطاول زمن البروترومبين

الواسمات الفيروسية :

HBsAg إيجابي

HBeAg إيجابي

HBcIgM إيجابي

المرضى الدين يحدث لديهم شفاء عفوي انقلاب مصلي في :

HBsAg ,HBeAg

HBs antibody إيجابي

أما المرضى الدين استمر المستضد السطحي إيجابي لمدة أكثر من 6 أشهر يصبح المرض في طور الإزمان .

المرضى الذين لديهم التهاب كبد باء مزمن غير فعال

تكون ناقلات الأمين طبيعية ،واسمات الفعالية الفيروسية تكون

- HBeAg ,HBV DNA سلبية

HBsAg .HBcIgG , HBeAntibody- إيجابية

التهاب الكبد باء المزمن الفعال :

ارتفاع بسيط إلى متوسط في ناقلات الأمين أقل أو يساوي 5 أضعاف .
عادة يلاحظ أعلى مستوى لناقلات الأمين خلال فترة التفعيل .

ALT أعلىAST

قد تترافق مع قصور الخلية الكبدية (نقص مستوى الألبومين ، زيادة البيللروبين ، تطاول زمن البروترمبين)

الواسمات الفيروسية تكون :

HBV DNA , HBcAntibody IgG or IgM تكون إيجابية

ويجب التمييزبين الحالتين :

HBeAg Negative و HBeAg Positive

لأن لذلك دور هام في تحديد نوع العلاج ومدته .

تشمع الكبد :

في المراحل **المبكرة** تشاهد نفس الموجودات في التهاب الكبد المزمن

في المراحل **المتأخرة** :انخفاض في مستوى الألبومين، فرط غلوبيولينات ، تطاول زمن البروترومبين ، نقص صفيحات وتعداد الكريات البيض و يكون و فوسفاتاز القلوية مرتفع بشكل بسيط .
AST أعلى من ALT

الإستقصاءات التصويرية :

التهاب الكبد الحاد :

إن إجراء إيكو البطن، طبقي محوري أو تصوير رنين مغناطيسي ضروري من أجل نفي انسداد الطرق الصفراوية ،الموجودات عادة تكون غير نوعية تتضمن زيادة في الكثافة الصدوية للبرانشيم الكبدي و تسمك جدار المرارة .

التهاب الكبد المزمن :

تبدلات غير نوعية مثل زيادة في صدوية البرانشيم الكبدي .

تشمع الكبد :

عدم تجانس في برانشيم الكبد مع مظهر عقيدي ،علامات فرط توتر وريد الباب مثل (ضخامة طحالية ،حبن ،انصباب جنب).

الإجراءات التداخلية

إن خزعة الكبد إما عبر الجلد أو أثناء التنظيرالبطن هي المعيار الذهبي من أجل تحديد شدة المرض ومرحلة التليف في التهاب الكبد المزمن خاصة إذا كانت ناقلات الأمين غير طبيعية و سوف نتكلم عن خزعة الكبد بصورة أكثر تفصيلا" في فقرة مفردة لاحقا" .

التهاب الكبد Hepatitis C : C

حسب إحصاءات منظمة الصحة العالمية يوجد 170 مليون إصابة في العالم ، إن معدل انتشار الفيروس يختلف توزعه في جميع أنحاء العالم .
على سبيل المثال في عام 2000 م قدمت تقارير عن كون مصر لديها أعلى عدد إصابات وعزى ذلك إلى استخدام الحقن anti Shistosomal الملوثة بالفيروس(31) ، حيث نسبة انتشار إيجابية أضداد الفيروس C في مصر تصل إلى 22% .
ووفقا" لمراكز أمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها فإن 1,8 % من سكان الولايات المتحدة الأمريكية لديهم أضداد الفيروس C إيجابية ،و إن 3من أصل 4 أشخاص إيجابيو الأضداد يكون لديهم إصابة بالفيروس لذلك يوجد 2,7 مليون نسمة لديهم التهاب كبد C فعال .
إن التهاب الكبد الحاد الناجم عن HCV يقدر 20 % من حالات التهاب الكبد الحادة و نسب الوفاة الناجمة عنه تقدر 8000-10000 حالة وفاة سنويا" في الولايات المتحدة الأمريكية .
إن تكاليف الرعاية الصحية المرتبطة بعلاج HCV في الولايات المتحدة تقدر بأكثر من 600 مليون دولار سنويا" .(32)
إن معظم المرضى المصابين ب HCV يحدث لديهم التهاب كبد مزمن و الذي قد يتطور إلى تشمع كبد و سرطان الخلية الكبدية .
فيروس C هو RNA Virus ينتمي إلى عائلة Flaviviride ، وهو من نفس عائلة فيروس التهاب الكبد G ، حمى الضنك Flavivirus فيروس الحمى الصفراء .
إن الفيروس HCV يمكن أن ينتج على الأقل 10 تريليون من جزيئات الفيروس بشكل يومي .
توجد 6 أنماط جينية ل HCV ويوجد عدد كبير من تحت الأنماط التي تم التعرف عليها .
إن الإختلاف الجزيئي بين الأنماط الجينية كبير نسبيا"وهي تختلف على الأقل بنسبة 30% على مستوى النيكلوتيدات .
إن النمط الرئيسي لالتهاب الكبد C الأكثر انتشارا" عالميا" هو Genotype 1 و الذي يشكل 40-80 % منها ، و لوحظ أن هذا النمط يترافق مع حالات شديدة من التهاب الكبد ونسبة عالية من خطورة حدوث HCC .

يلاحظ أيضا"توزع جغرافي للأنماط الجينية :

- إن الأنماط Genotype 1a , Genotype1b أكثر انتشارا" في الولايات المتحدة الأمريكية .
- Genotype 3 يوجد في استراليا ، وشبه الجزيرة الهندي وتايلاند .
- Genotype 4 هو النمط الأكثر انتشارا" في مصر ، الشرق الأوسط
- Genotype 5 في جنوب أفريقيا .
- Genotype 6 جنوب شرق أسيا خاصة في هونغ كونغ ، ماكو،فيتنام

طرق العدوى :

- نقل الدم :إن الإجراء الماسح للدم المتبرع ، تحري أضداد HCV الذي اعتمد منذ عام 1990 أدى إلى تناقص خطورة انتقال HCV إلى أقل من 1 حالة في 103,000 وحدة نقل .(33)
- وخز بالأبر الملوثة ، وشم ، تقاسم شفرات الحلاقة ، إن الوخز بالأبر خاصة عند العاملين في مجال الصحة حيث تمثل نسبة 3% و حسب دراسة Rischitell في عام 2001حيث لوحظ أن نسبة انتشار HCV عند العاملين في الرعاية الصحية مشابه لنسبة حدوثه عند العامة .(34)
- يمكن أن ينتقل المرض من مريض لآخر في وحدات التحال الدموي ،أثناء الجراحة عن طريق العضو المزروع .
- عن طريق الجنس و من الأم إلى الجنين يحدث بنسبة أقل من5 % إن تشارك HIV مع Genotype 1 يزيد من خطورة انتقال التهاب الكبد عن طريق الجنس ومن الأم إلى الجنين .(35)

الإنذار :

- يحدث تشمع الكبد في 20% من حالات التهاب الكبد C المزمن وذلك يعتمد على الجنس ،تعاطي الكحول ، تثبيط المناعة ،العمر وقت الإصابة ،مخزون الحديد في الجسم .
- سرطان الخلية الكبدية يحدث 1-4 % عند مرضى التشمع سنويا"
- في الولايات المتحدة الأمريكية إن عدد الوفيات الناجمة عن HCV و مضاعفاته قد ارتفع من 10000 في عام 1992 إلى 15000 في عام 1999 و هذا العدد في ازدياد نظرا"لزيادة حالات التهاب الكبد C المزمن . (36)

العرق :

في الولايات المتحدة ، وفيروس التهاب الكبد الوبائي هو أكثر شيوعا في أوساط الأقليات ، مثل الأميركيين الأفارقة والأشخاص من أصل اسباني إن النمط الوراثى Genotype1 هو أكثر انتشارا عند الأميركيين من أصل أفريقي .

العمر :

في الولايات المتحدة و 65 ٪ من الأشخاص الذين يعانون من فيروس التهاب الكبد HCV تتراوح أعمارهم بين (30-49) عاما".

أولئك الذين تصيبهم العدوى في سن مبكرة بعض الشيء أفضل من أولئك الذين يصابون بالمرض في أعمار متقدمة .

Clinicalسريريا":

معظم مرضى HCV المزمن يكونوا غيرعرضيين أو لديهم أعراض غير نوعية مثل دعث ،تعب وذلك في غياب قصور بالوظيفة الكبدية .

في حال وجود قصور الوظيفة الكبدية بسب التليف ممكن أن تتظاهر أعراض مثل اضطرابات النوم ، الحكة ،أعراض ناجمة عن فرط توتر وريد الباب : وذمة الكاحل ، حبن ، إقياءات دموية تغوط زفتي (الناجم عن نزف دوالي المري) .

الفحص السريري : physical

معظم المرضى ليس لديهم موجودات غير طبيعية بالفحص السريري حتى يحدث لديهم قصور وظيفة الخلية الكبدية أو فرط توتر وريد الباب .

هناك تظاهرات خارج كبدية ل HCV مثل البورفيريا الجلدية ، التهاب الأوعية النخري .

موجودات الفحص السريري :

- حمامى راحية
- عنكبوت وعائي
- دوان جانبي
- تبقرط أصابع
- ضمور عضلي
- ضمور خصيتيين
- تثدي
- نفق رسغ

- وذمة بالكاحل
- تساقط الشعر
- ضخامة كبدية وطحالية
- حبن

التشخيص التفريقي : Differential Diagnoses

- التهاب الكبد المناعي الذاتي
- التهابات الكبد الفيروسية
- التهاب الكبد الدوائي .

الإستقصاءات :

مخبريا":

- تعداد الكريات البيض
- PT
- Anti HCV
- Genotype وهو ضروري من أجل تحديد مدة العلاج حيث أن النمط 1-4 مدة العلاج تكون سنة بينما في النمط 2-3 مدة العلاج 6 أشهر .
- HCV RNA PCR
- تحري وجود HBV ,HIV مرافق
- تحري قصة تعاطي كحول أو مخدرات أو أي قصة دوائية .

الإجراءات التصويرية :

إيكو بطن

الإجراءات التداخلية :

خزعة الكبد :

لا تعتبر من الإجراءات الإلزامية قبل العلاج ولكنها ربما تكون مفيدة في تقييم شدة ونشاط الإلتهاب ، إن البعض قد أوصى بإجراء خزعة الكبد في الحالات التالية :

- التشخيص غير واضح .
- وجود أمراض أوانتانات أخرى مرافقة .
- مريض مثبط مناعيا .
- وضع مريض على علاج في حال كون الأنزيمات الكبدية طبيعية ولا توجد تظاهرات خارج كبدية .

خزعة الكبد عبر الجلد **Percutaneous Liver Biopsy:**

مقدمة **INTRODUCION:**

خزعة الكبد عبر الجلد هي إجراء يتم من خلال إبرة طويلة تدخل عبر الجلد مخترقة النسيج تحت الجلد والعضلات بين الأوراب و البريتوان إلى الكبد للحصول على عينة من النسيج الكبدي .(38,37)
يمكن استخدام أحد أنواع التالية من أبر الخزعة :

- Cutting Needle
- Suction Needle
- Spring-Loaded Needle

استطبابات :

1. التشخيص الأولي: (39)

- تقييم النتائج غير الطبيعية لوظائف الكبد إذا كانت جميع الإستقصاءات لم تصل للتشخيص .
- تحديد مرحلة التليف و درجة الإلتهاب في التهاب الكبد المزمن HBV ، HCV .(40)
- التهاب الكبد المناعي الذاتي
- تقييم كتلة كبدية ليس لها السمات النمطية لسرطان الخلية الكبدية
- تقدير كمية الحديد في الكبد في مرض الهيموكروماتوز
- تقدير كمية النحاس في داء ويلسون
- تقدير مدى خطورة أذية الكبد الكحولية
- تقدير السمية الدوائية
- تقدير مدى ملائمة المتبرع لعملية زرع الكبد
- تشخيص وتحديد مرحلة تشحم الكبد اللا كحولي NASH
- تقييم اليرقان الغير مفسر
- تشخيص أمراض الكبد الصفراوية
- تقييم الأمراض الإرتشاحية و الحبيبية في الكبد
- تقييم الأذية الكبدية الناجمة عن الأدوية المثبطة للمناعة مثل Methotrexate

2. **المراقبة أثناء العلاج: Surveillance during treatment**

مراقبة فعالية التهاب الكبد المناعي الذاتي خلال فترة العلاج (ويمكن أن تساعد في تحديد ما إذا كان العلاج يمكن إيقافه)

3. **بعد زرع الكبد: Post transplant liver**

- تشخيص الرفض الخلوي الحاد
- تشخيص الرفض الخلوي المزمن
- تشخيص نكس التهاب الكبد C
- تشخيص اضطرابات فرط تصنع النقي التالية لزراعة الكبد
- تشخيص التهاب الكبد CMV
- بروتوكول الخزعات لمراقبة الكشف عن التليف أو الالتهاب (وبخاصة عند المرضى الذين تلقوا عمليات زرع الكبد لعلاج قصور الكبد الناجم عن التهاب الكبدC المزمن)

مضادات الإستطباب :(41,42)

- عدم القدرة على تحديد موقع مناسب للخزعة من خلال القرع أو بالتوجيه بالأمواج فوق الصوتية .
- مريض غير متعاون
- تطاول INR أكثر من 1,5
- نقص الصفيحات أقل من 60000
- اضطراب عوامل التخثر مثل الناعور
- استعمال حديث (خلال 7 أيام) أسبرين أو مضادات الصفيحات
- عدم توافر منتجات الدم
- السمنة الشديدة
- حبن
- عدم وجود الدعم اللازم من الجراحة أو العلاج الشعاعي في حال حدوث مضاعفات
- اشتباه بوجود أم دم أو كيسات مائية في الكبد
- وجود انتان في جدار البطن في منطقة إجراء الخزعة
- خمج في جوف الجنب الأيمن أو تحت الحجاب الحاجز الأيمن
- توضع أمعاء في منطقة الخزعة

التخدير:

1) تخدير موضعي بالليدوكائين 1%-2%

2) عند بعض الأشخاص القلقيين يمكن استعمال جرعات صغيرة فمويا"أو وريديا" من Fentanyl, medazolam

الأدوات : Equipment

- كفوف معقمة
- عربة خزعة الكبد وتحتوي على :
- إبرة الخزعة و يفضل قياسها 16 gauge و طول 4.5 Inches
- سائل البوفودون اليودي
- علبة الخزعة تحتوي على فورمالين
- إبرة قياس 21 gauge
- إبرة حقن قياس 25 ga
- سيروم ملحي 0.9%
- شفرة مشرط جراحي
- شاش معقم

الوضعية :

يجب أن يكون المريض مستلق و يكون جانبه الأيمن بالقرب من حافة السرير،ذراعه الأيمن فوق رأسه .

التقنية : Technique

- الحصول على موافقة خطية من المريض وشرح فوائد و مخاطر هذا الإجراء و يجب أن نتأكد من أن يفهمها بشكل جيد .
- قرع الربع العلوي الأيمن من البطن من أجل تحديد موقع الخزعة وعادة تكون في المسافة الوربية السابعة أو الثامنة على خط الإبطي المتوسط ويمكن من التأكد من الموقع وذلك بإجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية ويجب تحديد اتجاه الإبرة وعمقها والتأكد من عدم وجود أمعاء على مسير الإبرة .(43)





- تحديد نقطة الخزعة وتعليمها بالقلم
- ارتداء القفازات المعقمة وتطبيق البوفيدون وذلك بشكل دائري بدء من مكان العلامة بشكل دائري باتجاه الخارج .



- إزالة غطاء علبة الخزعة والتحقق من جميع العناصر الضرورية



- ارتداء غاون Gawn معقم ، وضع mask على الوجه و كفوف معقمة .



- سحب كمية من الليدوكائين واستبدال إبرة الحاقن بإبرة جديدة قياس 25 ga وحقن المخدر و تخدير المنطقة .



Aspirating lidocaine.



Infiltrating the skin at the biopsy site.

- استخدام محقن ثاني وسحب 7-8 مل سيروم ملحي عقيم



Aspirating saline

- فك رأس المحقنة الثانية وتركيب رأس إبرة الخزعة عليه .



Switching to biopsy needle.

- استخدام شفرة جراحية لإجراء شق صغير في مكان الخزعة حتى تستطيع إبرة الخزعة أن تمر بسهولة أكبر من خلال الجلد و يجب أن يكون هذا الشق على الحافة العلوية الضلع السفلي وذلك لتجنب إصابة الحزمة العصبية الوعائية والتي تتوضع بالقرب من الحافة السفلية للضلع .



Making a skin nick.

• إدخال لإبرة الخزعة عبر الجلد وذلك بعد تطبيق الشفط ونطلب من المريض من أخذ زفير وذلك لتجنب إصابة الرئة و المرارة وجلب الكبد إلى موقع أقرب من جدار الصدر و بعدها يتم الإطلاق بالتالي الحصول على العينة وبعدها إزالة الإبرة بسرعة وهذة الحركة ينبغي أن لا تستغرق أكثر من ثانية و بالتالي الحصول على العينة داخل السيرنغ .



Biopsy needle inside the liver



Taking the plunger out.



Transferring liver biopsy specimen to the formalin bottle.

الاختلاطات :

1) الألم في مكان الخزعة أو الكتف الأيمن :

- هو اختلاط شائع
- يحصل بنسبة 25% من المرضى
- لا يستدعي أخذ أكثر من جرعة واحدة من المسكن

2) هبوط الضغط :

- شائع وقد يكون بسبب منعكس عصبي وعائي .
- سبب للاستشفاء خاصة إذا ترافق مع الألم .
- قد يكون علامة للنزف

3) النزف :(43)

يتظاهر(هبوط ضغط ، تسرع نبض ، ألم وذلك خلال 3-4 ساعات من إجراء الخزعة)

توضع النزف :(43)

- نزيف تحت المحفظة الكبدية (عادة غير عرضي ، قد يؤدي للألم)
- نزيف داخل الكبد (عادة غير عرضي) (0.059%)
- نزيف داخل البريتوان (وهو نزيف خطروهو نادر) (0.03-0.7%)
- هيموبيليا(نادر جدا" 4 حالات ف 68000 حالة) (0.059-0.2%)

4) **أخذ الخزعة من أعضاء أخرى** مثل: الرئة(0.001-0.014%)
الكلية (0.001-0.014%) ، الكولون (0.0038-0.044%)

5) **التهاب بريتوان صفراوي** (نادر) (0.03-0.22%)

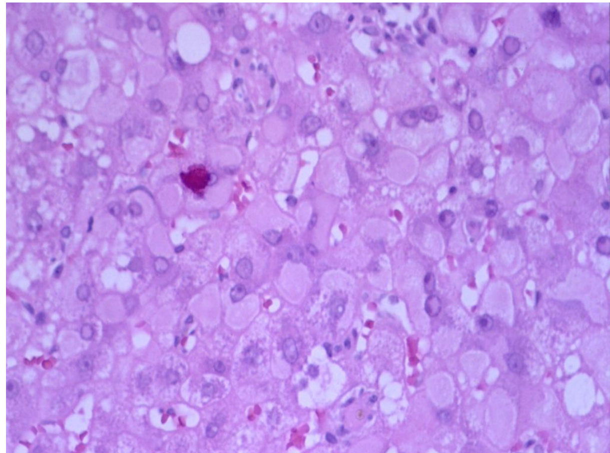
6) **ريح صدرية** (0.014%)، hemothorax (نادرة 0.18-0.49%)
.(44)

7) **الموت** (1 حالة في 10000 – 12000 حالة) .(45)

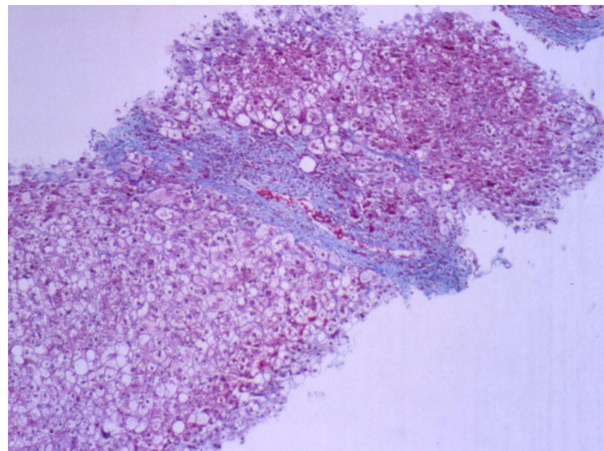
التشخيص النسيجي لخزعة الكبد :
توجد عدة تصانيف في دراسة خزعة الكبد من أجل تحديد الفعالية الالتهابية ودرجة التليف وأكثرها استخداما" تصنيف Metavir
تصنيف Metavir :

Fibrosis score:
F0 = no fibrosis
F1 = portal fibrosis without septa
F2 = portal fibrosis with few septa
F3 = numerous septa without cirrhosis
F4 = cirrhosis

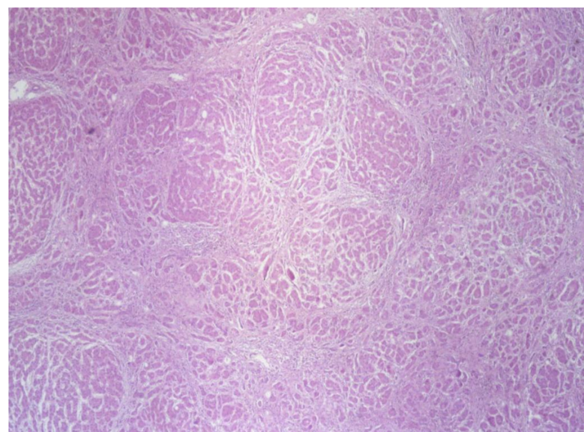
Activity score:
A0 = no activity
A1 = mild activity
A2 = moderate activity
A3 = severe activity



Liver biopsy specimen showing ground-glass appearance of hepatocytes in a patient with hepatitis B.



Liver biopsy with trichrome stain showing stage 3 fibrosis in a patient with hepatitis B.



Liver biopsy with hematoxylin stain showing stage 4 fibrosis (ie, cirrhosis) in a patient with hepatitis B.

التقييم غير الغازي للتليف الكبدي :

تعتبر خزعة الكبد حاليا" المعيار الذهبي لتقييم درجة التأذي الكبدي (التهاب ،تليف) في أمراض الكبد المزمنة و تقييم التغيرات النخرية الالتهابية والتليف وهي مهمة لاتخاذ القرارات العلاجية وخاصة عند المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي HBV ,HCV.

بل إن درجة التليف تقدم معلومات انذارية ليس فقط في التهابات الكبد الفيروسية المزمنة و لكن أيضا" عند المصابين بأدواء كبدية ركودية أو استقلابية أو كحولية .

وعلى الرغم من المعروف أن خزعة الكبد حاسمة لوضع التشخيص فإن قيمتها كمعيار ذهبي لتقييم درجة الأذية الكبدية وخاصة التليف مثار للجدل . المحدودية الرئيسية لخزعة الكبد تأتي من أنها تمثل جزءا" صغيرا"للغاية من الكبد (1\50000) مما قد يؤدي إلى خطأ نتيجة أخذ العينة وخاصة عندما يتم تحليل عينات صغيرة جدا"(47,46) ، بالإضافة إلى أن الفحص النسيجي معرض لإختلاف القراءة الذي يمكن أن يحدث رغم استخدام أنظمة نقاط مقبولة على شكل واسع بالإضافة إلى أن خزعة الكبد إجراء غازي مترافق باختلاطات .

لهذا السبب فإن خزعة الكبد لاقت قبولا" سيئا" و خاصة عند الحاجة لإعادتها مع الوقت عند نفس الشخص ، بل إن المرضى في هذة الأيام لفتت نظرهم الطرق غير الغازية لتقييم الأذية الكبدية .

إن التشخيص غير الغازي للتليف الكبدي يجب أن يستند إلى واسمات من السهل الحصول عليها و تكون دقيقة في التنبوء بمختلف درجات التليف (47).

ولبضعة سنين خلت فإن المعلومات حول الأداء التشخيصي لواسمات التليف الكبدي غير الغازية كانت محصورة بمرضى التهاب الكبد Cالمزمن حيث كانت المعلومات مفيدة في اتخاد القرارات العلاجية ، بينما في السنين الأخيرة فإن الإهتمام بهذا الحقل توسع و شمل أمراض الكبد (التهاب الكبد B المزمن ، التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي) وكما تبينت فائدته في مراقبة السير الطبيعي للمرض الكبدي و التنبؤ بالنتائج السريرية .

المقارنة الأولى التي استخدمت بشكل غير غازي لتقييم درجة التليف الكبدي كانت باستخدام الإختبارات الدموية والكيميائية الحيوية الروتينية .

و مؤخرا" ساعد الفهم الأفضل للفيزيولوجيا المرضية لتكون التليف الكبدي العديد من الباحثين لاستخدام مشعرات أكثر دقة لتحديد الدرجات المختلفة

من التليف الكبدي ، بالاضافة لذلك سمحت التطورات الهائلة في مجال التصوير الشعاعي لتقنيات و أدوات تشخيصية جديدة لتقييم التليف الكبدي .
وفي معظم الحالات كانت الدراسات تعتمد على خزعة الكبد كمعيارذهبي لتقييم أداء الطرق غير الغازية التي سوف نتحدث عنها لاحقا" :

أولا": المشعرات المصلية الروتينية :

إن المقاربة الأكثر شيوعا" لتحديد درجة التليف باستخدام طرق غير غازية هي استخدام الفحوص المخبرية الروتينية و تعتمد هذة الفحوص على المتغيرات التي تعكس عقابيل الأذية الكبدية أكثر من الفيزيولوجيا المرضية للأذية الكبدية ومعظم المحاولات التي استخدمت هذة المقاربة ركزت على تشخيص المرضى المصابين بداء كبدي متقدم (تليف جسري أو تشمع) و ربطت مشعرات أخرى (48)

- العمر
- تعداد الصفيحات PLT
- زمن البروترومبين PT
- نسبة ALT/AST

TABLE 1. Variables included in several noninvasive methods to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C

Score (ref.)	Variables
Fibrotest (11)	GGT, haptoglobin, bilirrubin, apolipoprotein A, alfa-2-macroglobulin
Forns (10)	Age, GGT, cholesterol, platelets
APRI (15)	AST, platelets
Sud (14)	AST, cholesterol, HOMA, age, alcoholic intake
Lok (12)	AST/ALT, platelets, INR
FIB-4 (13)	Age, ALT, AST, platelets
Hepascore (7)	Age, sex, alfa-2-macroglobulin, hyaluronate, bilirrubin, GGT
Fibrometer (8)	Platelets, prothrombin time, macroglobulin, AST, hyaluronate, age, urea
ELF (18)	*N*-terminal propeptide of collagen type III, hyaluronic acid, TIMP-1, age
HALT-C (9)	Hyaluronic acid, TIMP-1, platelets

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; APRI, AST to platelet ratio index; HOMA, homeostatic model assessment; INR, international normalized ratio; HALT-C, hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis; ELF, enhanced liver fibrosis; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1.

في السنين الأخيرة جرت عدة دراسات على عدد كبير من المرضى تضمنت طيفا" كاملا" من الداء الكبدي (تليف طفيف و شديد) حسنت بشكل ملحوظ دقة الفحوص المصلية الروتينية لتقييم الأذية الكبدية وبعض

هذة الدراسات الحديثة تشرك الفحوص المخبرية الروتينية مع المشعرات الحيوية مما يزيد من دقة تحديد وجود تليف متقدم أو تشمع .

ثانيا": تقنيات التصوير الشعاعي :
استخدام الإيكو و الطبقي المحوري و المرنان تقليديا" في استكشاف الكبد ، حيث تستطيع هذة الوسائل تحديد تغيرات في البرانشيم الكبدي عندما يكون هناك تليف متقدم (تليف جسري و بشكل رئيسي تشمع) و علامات فرط توتر وريد الباب (ضخامة طحال ، دوران جانبي ، توسع وريد الباب) .
ولكن لا تستطيع هذة الطرق الكشف عن درجات أقل من التليف .
وإن استخدام الدوبللر يبدو أكثر أهمية بما أن التليف الكبدي يترافق بتغيرات في الجريان الكبدي .
تم مؤخرا" تطوير تحليل بصري للصور المحوسبة للكبد ((Fibro- Ct) واستخدامها لتحديد التليف في مرضى التهاب الكبدC المزمن :(49)
تؤخذ الصور التقليدية للطبقي المحوري للكبد بدون مادة ظليلة و المأخوذة باستخدام جهاز حلزوني و تحت بروتوكول و مقاييس معينة ثم يتم معالجة الصور و ترميزها رقميا"لتحديد التليف المتقدم كما أظهرت توزعا" متفاوتا"متفرقا" للتليف ضمن الكبد مما ساهم في تأكيد على محدودية التحليل النسيجي للعينة الصغيرة من الكبد ، مما أثار التساؤلات حول اعتبار الخزعة الكبدية هي المعيار الذهبي لتقييم التليف الكبدي
إن استخدام التصوير له بعض الإيجابيات: مثل تحليل كامل الكبد و لكن يحتاج لوقت طويل وهو بحاجة لشعاعي جيد لتقدير صلاحية الصور المأخوذة بالإضافة إلى كلفته العالية مقارنة بالواسمات المصلية غير الغازية لتقدير التليف الكبدي المستخدمة حاليا".
منذ بضع سنين استخدمت طريقة جديدة لتقييم التليف الكبدي بشكل غير غازي و استخدمت بشكل واسع و هي :
وباستخدام جهاز تقييم القساوة الكبدية **TE)Transiet Elastogarphy**
فيبروسكان حيث له بروب متصل بنظام الكتروني ووحدة تحكم و البروب يحتوي على مولد اهتزاز و مولد أمواج فوق صوتية .(50)
ينتقل الاهتزاز قليل الارتفاع منخفض التواتر من مولد الاهتزاز إلى النسيج الكبدي مما يولد موجة مرنة تتوالد عبر الكبد و تجري قياسات إيكوية نبضية لمتابعة هذة الموجة و قياسها ، وإن سرعة توالد هذة الموجة يتناسب طردا" مع قساوة النسيج (كلما كان النسيج أقسى كلما كان توالد الموجة أسرع) و هذة القساوة تقاس بالكيلوباسكال (kPa)

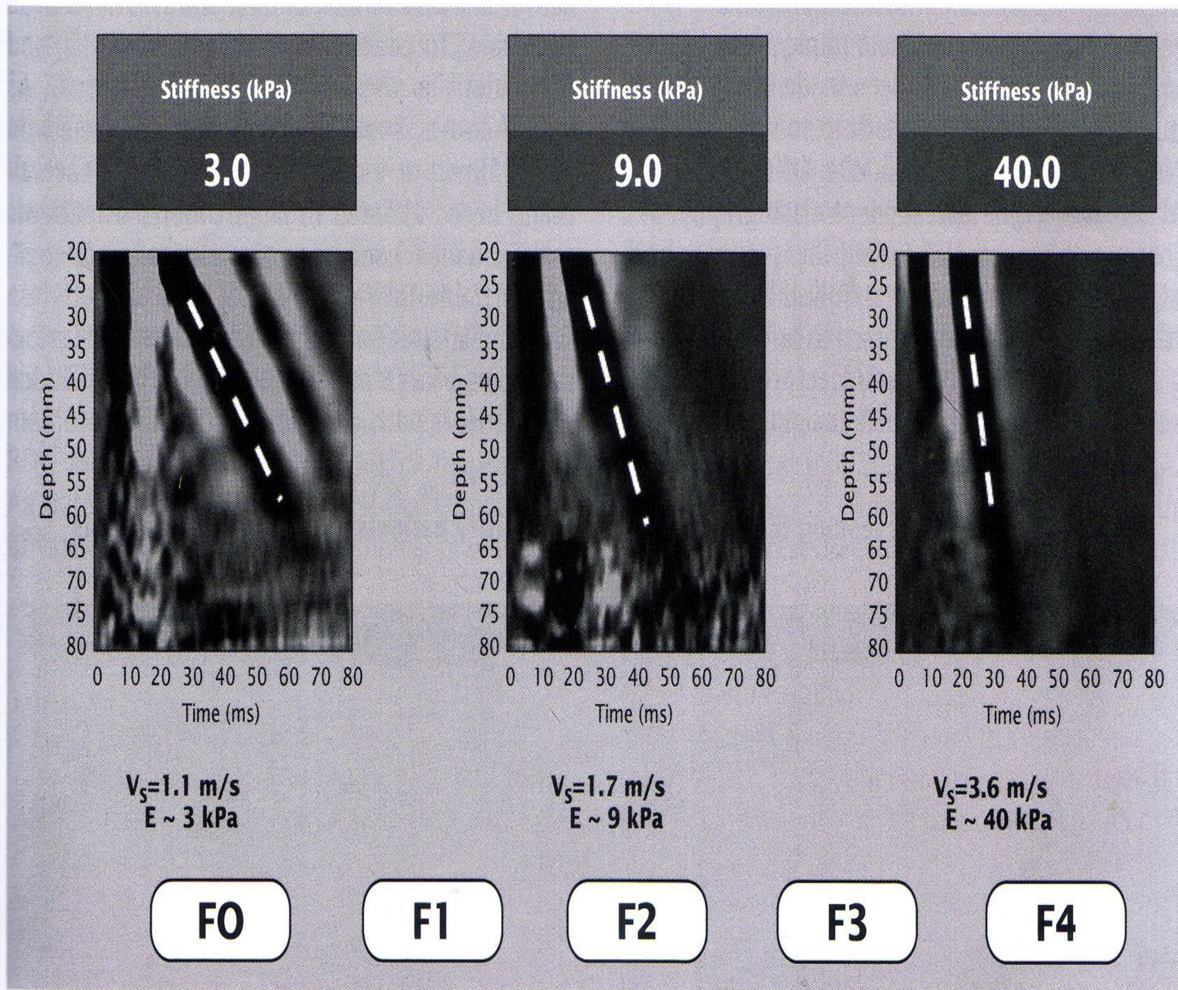


FIGURE 1. **Assessment of liver fibrosis by transient elastography.** V, velocity; F, fibrosis stage (0 to 4).

ميزات هذة الطريقة :

1. سريعة ، غير غازية
2. تدرس جزءا" أكبر من الكبد من ذلك الذي يدرس بواسطة الخزعة الكبدية
3. تستخدم في عدة أمراض كبدية .

ومن مساوئ هذة الطريقة : أنها غير ناجحة في البدانة المرضية وعند أولئك لديهم نافذة وربية ضيقة ، كما أن وجود الحبن يعيقها (رغم أن وجود الحبن بحد ذاته دليل على التشمع في معظم الأحيان) .
ومن وجهة نظر تقنية هناك حسابات تتعلق بتقييم النسبة بين الممال بين الأرباع و المتوسط (IQR/M) لقياسات الجهاز و إن تكون هذة النسبة عالية (يعني اختلافات كبيرة) يعني قياسات غير مناسبة و يجب أخذها بالحسبان .
إن ازدياد القساوة الكبدية لايعني دائما" التليف و في الحقيقة فإن وجود نخر التهابي يمكن أن يزيد القساوة الكبدية بشكل واضح في غياب تام للتليف كما أظهر حديثا" عند مرضى التهاب الكبد الحاد(51) موجودات مماثلة شوهدت في الركودة الضفراوية من منشأ خارج كبدي و حيث شوهدت قياسات عالية بشكل واضح ب (TE) و قد انخفضت هذة القياسات بشكل ملحوظ بعد تصريف الصفراء باستخدام ERCP .
و بالرغم من هذة السلبيات فقد تم إجراء تقييم دقة TE (52) في تحديد التليف الكبدي المتقدم أو التشمع و تستخدم هذة الطريقة بشكل واسع في الممارسة السريرية .
و بعيدا" عن TE فقد طورت عدة تقنيات في التطبيقات السريرية MRI للكبد :

- MRI مع التعزيز بالمادة الظليلة .
- قياس القساوة باستخدام المرنان MRI Elastography
- Difusion-Weighted MRI

ثالثا": واسمات تليف الكبد الحيوية:(53,54,55)

التي هي موضوع الدراسة حيث بعد التعرف على الخلايا النجمية الكبدية (HSC) تم فهم آلية شفاء الجروح في الكبد حيث إن تفعيل الخلايا النجمية هو الحدث المسيطر في استحداث التليف الكبدي والذي يتميز بتحويل الخلايا الخاملة إلى أرومات الخلايا العضلية الليفية (Myofibroblasts) التكاثرية و المشكلة للألياف و المتقلصة و يتطور التليف عند حدوث خلل في التوازن بين تقويض اللحمة خارج الخلوية وبين تشكلها ، وعلى الرغم من أن التليف الكبدي هو تفاعل موضع في الكبد ناجم عن أذية مزمنة فإن المستويات المصلية للسيتوكينات المحدثة للتليف و بروتينات اللحمة خارج الخلوية و نواتج التدرك ترتفع بشكل واضح في حالات التليف المتقدم (تليف جسري أو تشمع) .
وهكذا فإن هناك اهتماما" متزايدا" بتحديد المرضى المصابين بتليف متقدم باستخدام واسمات مصلية و المشعرات الأشيع استخداما" : حمض الهيالورينيك ، الكولاجيناز المصلي ، مثبطات TIMP ، السيتوكينات المولدة للتليف مثل (TGFb1) التي ذكرها سابقا" .
ومن الواسمات الحيوية للتليف الكبدي حديثا" كثر الحديث عن **Fibro Max ، FibroTest-ActiTest .**
FibroTest: يشخص تليف الكبد
ActiTest : يقييم الفعالية النخرية و الالتهابية في الكبد

Fibro Max: وهو يشمل عدة أختبارات :
1-**FibroTest**: يشخص تليف الكبد
2-**ActiTest** : يقييم الفعالية النخرية والالتهابية في الكبد
3-**SteatoTest** : يشخص تشحم الكبد
4-AshTest : يشخص التهاب الكبد التشحمي الكحولي الحاد الناجم عن شرب كميات كبيرة .
5- NashTest : يشخص التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي ، عند المرضى البديين ، مقاومة على الأنسولين ، مرضى الداء السكري ، فرط شحوم الدم .
وهذة الإختبارات والفحوص يحصل عليها با ستخدام لوغاريتميات تعتمد على : جنس المريض ، العمر ، الوزن ، الطول ، وبعض الفحوص المخبرية الخاصة

:FibroTest-ActiTest

ALT
Alpha2Macroglobulin
Total Bilirubin
Gamma GT
Apolipoprotein A1
Haptoglobin

: FibroMAX

ALT
Alpha2Macroglobulin
Total Bilirubin
Gamma GT
Apolipoprotein A1
Haptoglobin
AST
Fasting Glucose
Triglycerdes
Total Cholesterol

العينة الدموية : (53)

- دم وريدي وبعد صيام 12 ساعة من أجل إجراء FibroMax وهذا غير ضروري من أجل FibroTest-ActiTest .
- يتم سحب 5-7 مل و توضع في أنبوب لا يحتوي على مانع تخثر .
- يتم تثفيل العينة خلال ساعتين من الحصول عليها
- يمكن حفظ السيروم لمدة 72 ساعة في درجة حرارة(+2-+4)درجة مئوية .

وإن **لوغاريتمية** المستخدمة للحصول علي FibroTest هي:

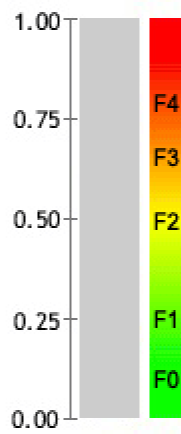
F= 4.467×log {a2-macroglobulin(g/l)}-1.357×log{haptoglobin(g/l)}+ 1.017×log{y-glutaml transpeptidase(IU/L)}+.O281×{age(in year)}+ 1.737×log{bilirubin(µmol/L)}1.184×{apolipoproteinA1(g/L)}+0.301× sex(female=0, male=1)-5.540 .

جدول يبين درجات FibroTEST مقارنة بثلاثة تصانيف نسيجية :

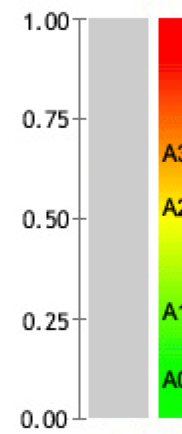
FibroTest	METAVIR *Stage of estimated fibrosis*	Knodell *Stage of estimated fibrosis*	Ishak *Stage of estimated fibrosis*
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

جدول يبين مراحل ActiTest مقارنة بثلاثة تصانيف نسيجية :

ActiTest	METAVIR *Estimated activity grade*	Knodell *Estimated activity grade*	Ishak *Estimated activity grade*
0.63-1.00	A3	A5	A4
0.61-0.62	A2-A3	A4	A3
0.53-0.60	A2	A3	A2
0.37-0.52	A1-A2	A1-A3	A1-A2
0.30-0.36	A1	A1	A1
0.18-0.29	A0-A1	A0-A1	A0-A1
0.00-0.17	A0	A0	A0



FibroTest



ActiTest

اختبار ذو أهمية في بعض الحالات مثل:(53)

- المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاما"
- الأطفال
- المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي ومرضى زرع الكلية
- المصابين بالهيموفيليا

الاختبارات غير مفيدة في بعض الحالات منها :

- hepatitises الحادة ، مثل التهاب الكبد الفيروسي الحاد B,C,E,D,A التهاب الكبد الدوائي
- ركودة صفراوية خارج كبدية ، على سبيل المثال ، سرطان البنكرياس وحصى الصفراوية .
- انحلال الدم الحاد ، على سبيل المثال ، بعض صمامات القلب
- جيلبرت مع فرط بيليروبين الدم غير المقترن .
- متلازمة الالتهاب الحاد (اختبار الدم فقط بحاجة الى أن يؤجل)

الدراسة العملية

عنوان البحث :

القيمة التشخيصية لواسمات تليف الكبد الحيوية عند مرضى التهاب الكبد B المزمن ومرضى التهاب الكبد C المزمن .
Fibrotest diagnostic value in chronic hepatitis B and C .

هدف البحث :

1. مقارنة القيمة االتشخيصية لواسمات تليف الكبد الحيوية مع خزعة الكبد عند مرضى التهاب الكبد B و C المزمن .

2. مقارنة القيمة االتشخيصية لواسمات تليف الكبد الحيوية بين مرضى إلتهاب الكبد B المزمن ومرضى إلتهاب الكبد C المزمن .

أهمية البحث :

هل ممكن أن تكون القيمة التشخيصية لواسمات تليف الكبد الحيوية عند مرضى التهاب الكبد المزمن B و C في تحديد درجة الإلتهاب ومرحلة التليف مماثلة لنتائج خزعة الكبد عند نفس المرضى وبالتالي التخلي عن إجراء خزعة الكبد .

المواد والطرق ومكان الدراسة :

1. **مكان الدراسة :** مستشفى المواساة الجامعي .

2. **فترة الدراسة :** بين عامي (2009- 2010)

3. **طرق الدراسة :** هذة الدراسة دراسة مستقبلية ضمت المرضى الذين لديهم التهاب كبد مزمن سواء" B و C وبلغ عددهم 32 مريض الذين راجعوا مستشفى المواساة الجامعي بين عامي (2009- 2010)، يتراوح أعمارهم بين(20-70سنة) وأجري لكل منهم في نفس الوقت خزعة كبد و واسمات تليف الكبد الحيوية (FibroTest and ActiTest) .

وقد تم استبعاد:

- المرضى الذين لا يمكن إجراء خزعة الكبد بغض النظر عن السبب .
- عند وجود التهاب كبد BوC , Co-infection عند نفس المريض .

بلغ عدد المرضى الذين دخلوا بالدراسة 32 مريض لديهم إما التهاب كبد Bمزمن أو التهاب كبد C مزمن وخضعوا لتقييم مخبري بإجراء :

- ALT
- PCR RAN HCV
- PCR DNA HBV
- FIBROTEST and ACTITEST

- تقييم نسيجي : ذلك بإجراء خزعة الكبد وذلك أيضا بعد إجراء تعداد الصفيحيات و زمن البروترومبين وتم إجراء الخزعة بمشفى المواساة باستعمال إبرة الخزعة قياس gu16 و تثبيتها ب Formaline وقراءتها عند مشرح مرضي خبير واحد دون معرفته ب FibroTest ويتم تحديد تليف الكبد و الفعالية الالتهابية وذلك باستخدام : Metavir Scoring System .

-ويتم الحصول على Score ActiTest **FibroTest** وذلك من www.biopredictive.com وذلك باستعمال لوغاريتميات المتاحة بعد **إدخال البيانات :**

F= 4.467×log {a2-macroglobulin(g/l)}-1.357×log{haptoglobin(g/l)}+ 1.017×log{y-glutaml transpeptidase(IU/L)}+.O281×{age(in year)}+ 1.737×log{bilirubin(µmol/L)}1.184×{apolipoproteinA1(g/L)}+0.301× sex(female=0, male=1)-5.540 .

استمارة المريض :

اسم المريض أو المريضة : **الجنس:**

العمر : **الوزن :** **الطول :**

نوع التهاب الكبد المزمن HBV أو HCV :

التقييم المخبري :

AntiHCV:
HBSAG:
ALT :
HBV PCR RNA:
HCV PCR DNA :
PLT :
PT :

إيكو بطن :

:FIBROTEST

- Alpha2Macroglobulin
- Total Bilirubin
- Gamma GT
- Apolipoprotein A1
- Haptoglobin

: ACTITEST

- ALT
- Alpha2Macroglobulin
- Total Bilirubin
- Gamma GT
- Apolipoprotein A1
- Haptoglobin

خزعة الكبد :

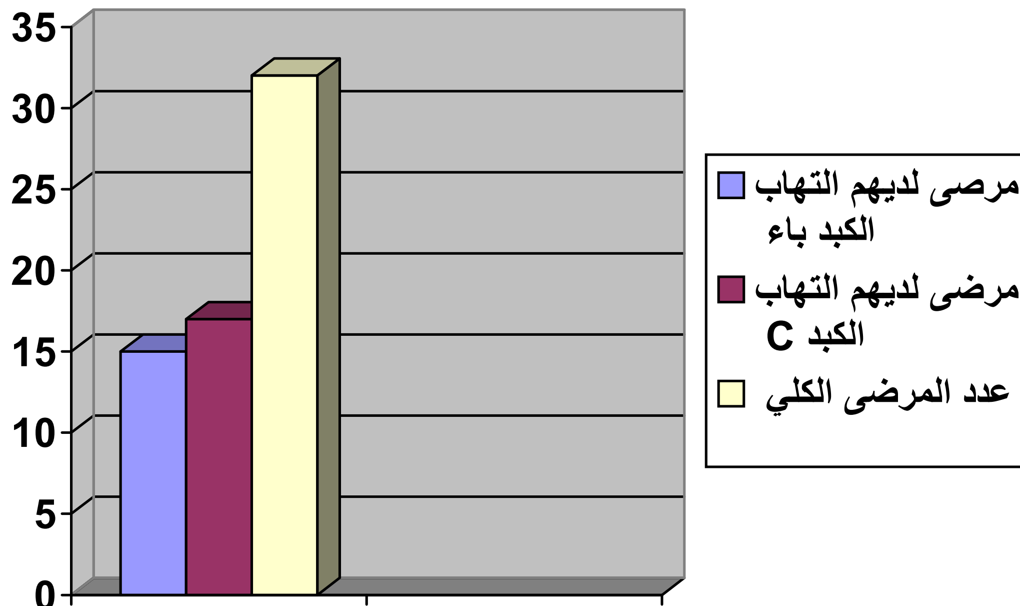
النتائج :

شملت الدراسة 32 مريض الذين راجعوا مستشفى المواساة قسم الأمراض الهضمية الذين شخص لديهم التهاب كبد مزمن B وبلغ عددهم 15 مريض أو التهاب كبد C مزمن وبلغ العدد 17 مريض .
أعمارهم تراوحت بين (20-60) عام ، عدد الذكور 25 مريض ، 7 إناث .

جدول يبين توزع المرضى حسب المرض :

عدد المرضى لديهم CHBV	15	% 47
عدد المرضى لديهم CHCV	17	%53
عدد المرضى الكلي	32	%100

جدول رقم (1)



مخطط رقم (1)

جدول يبين توزع المرضى حسب الجنس في مجموعة التهاب الكبد Cالمزمن :

عدد الذكور	10	%58
عدد الإناث	7	%42
العدد الكلي	17	%100

جدول رقم (2)

جدول يبين توزع المرضى حسب الجنس في مجموعة التهاب الكبد باء المزمن :

عدد الذكور	10	%67
عدد الإناث	5	%33
العدد الكلي	15	%100

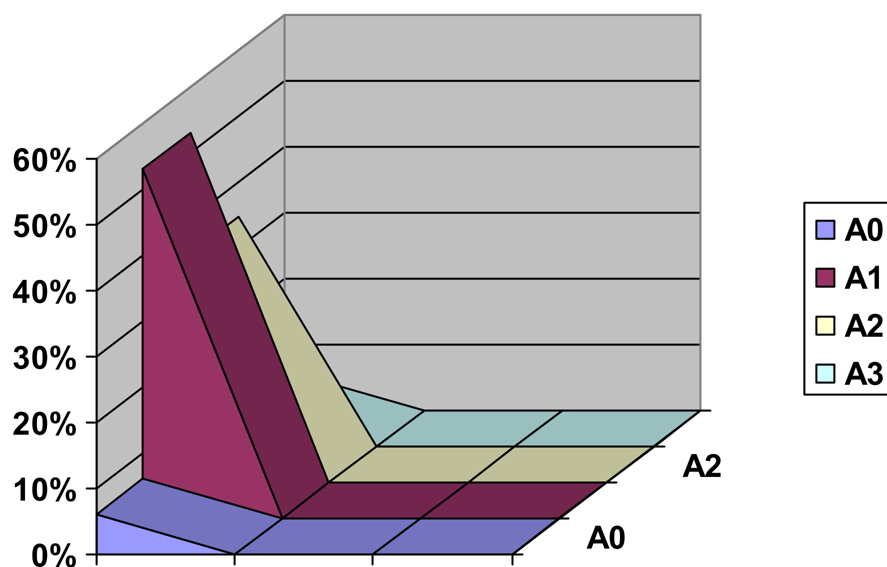
جدول رقم (3)

يلاحظ أن الذكور لديهم نسبة إصابة بالتهاب الكبد باء المزمن مقارنة بالنساء .

جدول يبين ACTITEST عند مرضى التهاب الكبد C المزمن :

	Median AT	عدد المرضى	النسبة المئوية
A0	0,13	1	6%
A1	0.28	9	53%
A2	0.58	6	35%
A3	0.78	1	6%

جدول رقم (4)



مخطط رقم (2)

جدول يبين درجة الفعالية التهابية نسيجيا" عند مرضى التهاب الكبدC المزمن :

A0	1	6%
A1	8	47%
A2	7	43%
A3	1	6%

جدول رقم (5)

جدول يبين جدول الحالات المتوافقة بين الفعالية التهابية النسيجية و ActiTest :

	الفعالية الالتهابية النسيجية	ActiTest	عدد الحالات المتوافقة
A0	1	1	1
A1	8	9	7
A2	7	6	5
A3	1	1	1

جدول رقم (6)

إن عدد المرض المتوافقين 14 مريض متوزعين كما يظهر الجدول ، و يوجد 3 مرضى غير متوافقين .

قمنا بتقسيم المرضى المتوافقين إلى مجموعات أصغر بحيث لا يتجاوز الفرق في المرحلة التليفية أو الفعالية الإلتهابية بينها أكثر من درجتين وحساب كلا" من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية لكل مجموعة .

الحساسية : هي أداة قياس نسبة التغير المشاهد إلى ما يقابله من تغير في قيمة الكمية أو العامل الجاري قياسه و في علم الوبائيات تعرف الحساسية أنها نسبة عدد الحالات الذي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلا".

النوعية :هي مدى استجابة اختبار أو إجراء أو أداة قياس ما لوجود متغير معين ، و في علم الوبائيات تعرف أنها نسبة عدد الحالات التي أظهرها الاختبار أنها سلبية إلى عدد الحالات السلبية فعلا" .

القيمة التنبؤية الإيجابية Positive Predictive Value :هي احتمال أن النتيجة الإيجابية للاختبار تشير إلى نتيجة إيجابية فعلا"

القيمة التنبؤية السلبية Negative Predictive Value : هي احتمال أن النتيجة السلبية للاختبار هي سلبية فعلا".

جدول يبين الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية و القيمة التنبؤية السلبية ل ActiTEST في مجموعة مرضى التهاب الكبد C المزمن :

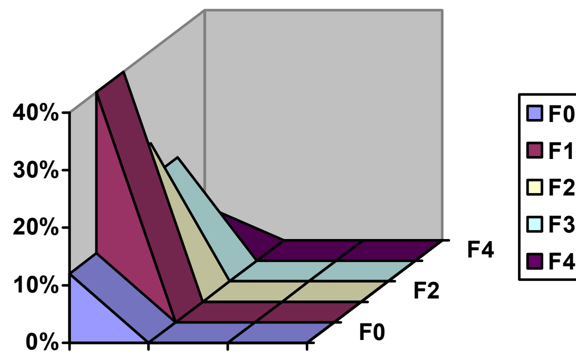
	الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
A0-A1	88%	65%	80%	63%
A1-A2	80%	60%	78%	62%
A2-A3	78%	65%	83%	67%

جدول رقم(7)

جدول يبين FIBROTEST عند مرضى التهاب الكبدC المزمن :

	Median FT	عدد المرضى	النسبة المئوية
F0	0.12	3	18%
F1	0.21	5	28%
F2	0.51	4	24%
F3	0.60	4	24%
F4	0.78	2	12%

جدول رقم (8)

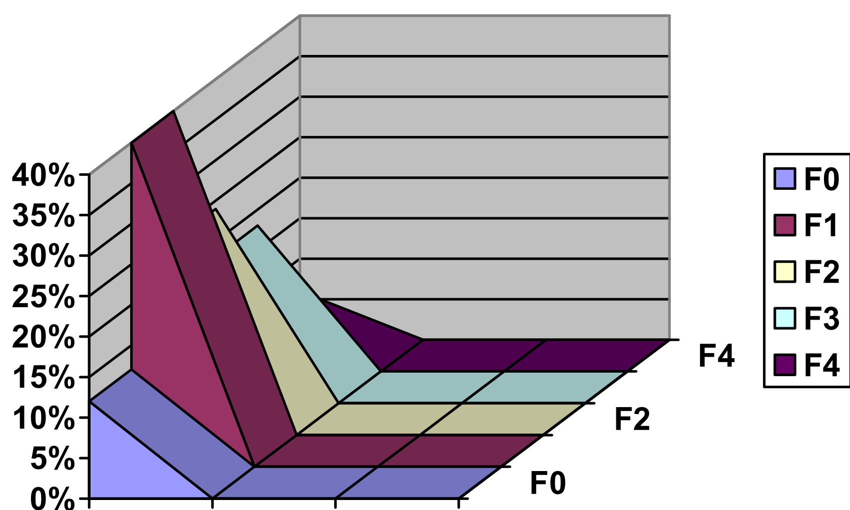


مخطط رقم (3)

جدول يبين مراحل التليف النسيجي عند مرضى التهاب الكبد Cالمزمن :

F0	2	12%
F1	7	40%
F2	4	24%
F3	3	18%
F4	1	6%

جدول رقم (9)



مخطط رقم (4)

جدول يبين جدول الحالات المتوافقة بين مراحل التليف النسيجية و :FibroTest

عدد الحالات المتوافقة	FibroTest	مرحلة التليف	
2	3	2	F0
5	5	7	F1
3	3	4	F2
3	4	3	F3
1	2	1	F4

جدول رقم (10)

جدول يبين الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية و القيم التنبؤية السلبية FibroTest في مجموعة مرضى التهاب الكبد C المزمن :

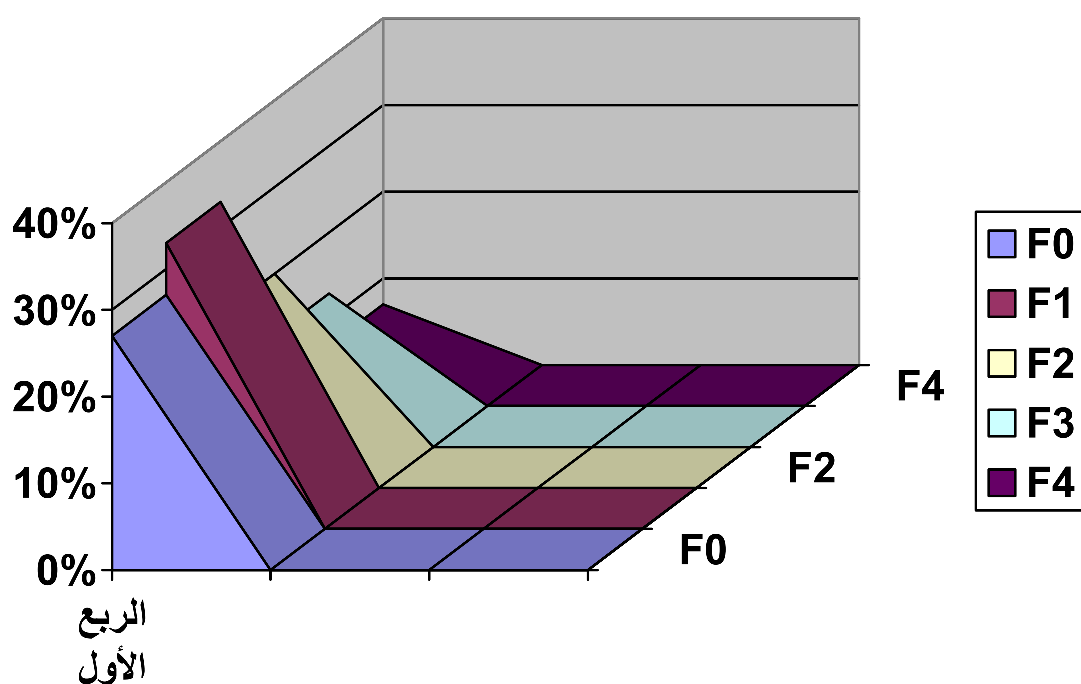
	الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
F0-F1	78%	66%	85%	63%
F1-F2	73%	60%	80%	59%
F2-F3	85%	75%	87%	70%
F3-F4	95%	83%	97%	80%

جدول رقم(11)

جدول يبين مراحل التليف النسيجي عند مرضى **التهاب الكبد B المزمن** :

F0	4	%27
F1	5	%33
F2	3	%20
F3	2	%13
F4	1	%7

جدول رقم (12)

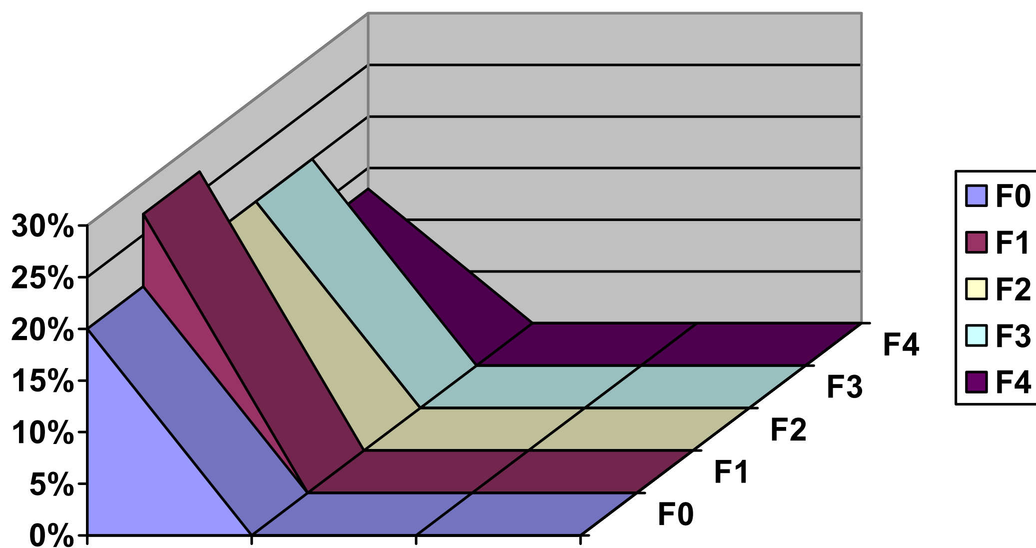


مخطط رقم (5)

جدول يبين FIBROTEST عند مرضى **التهاب الكبد باء المزمن** :

	Median FT	عدد المرضى	النسبة المئوية
F0	0.15	3	20%
F1	0.27	4	27%
F2	0.58	3	20%
F3	0.62	3	20%
F4	0.76	2	13%

جدول رقم (13)



مخطط رقم (7)

جدول يبين جدول الحالات المتوافقة بين مراحل التليف النسيجية و FibroTest عند مرضى **التهاب الكبد باء المزمن** :

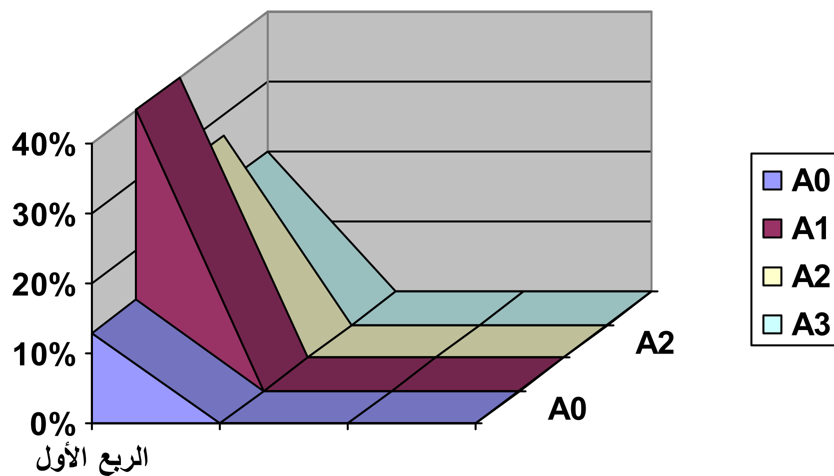
	مرحلة التليف النسيجي	FibroTest	عدد المرضى المتوافقين
F0	4	3	3
F1	5	4	4
F2	3	4	3
F3	2	3	2
F4	1	2	1

جدول رقم (14)

جدول يبين درجة الفعالية التهابية نسيجيا" عند مرضى **التهاب الكبد باء المزمن** :

13%	2	A0
40%	6	A1
27%	4	A2
20%	3	A3

جدول رقم (15)

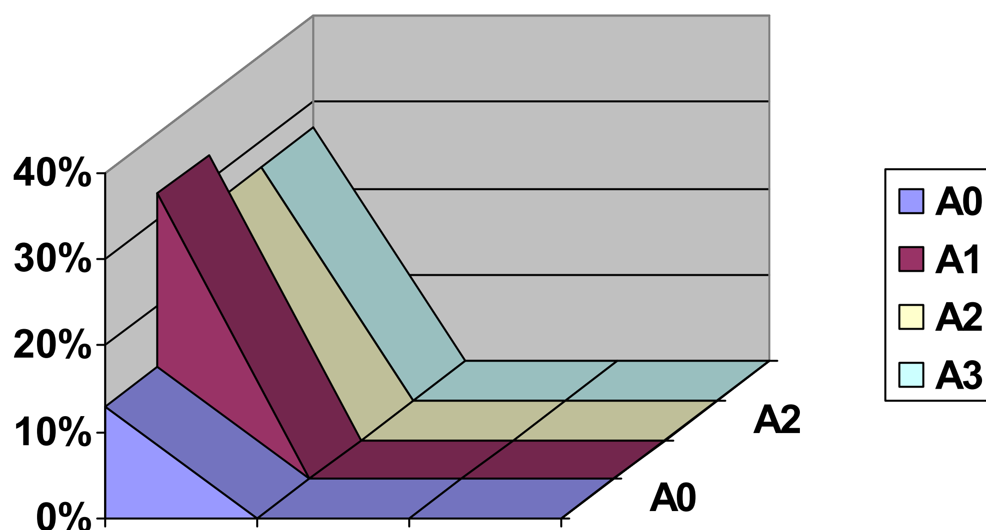


مخطط رقم (6)

جدول يبين ACTITEST عند مرضى التهاب الكبد باء المزمن :

		Median AT	
%13	2	0,11	A0
%33	5	0.24	A1
%27	4	0.60	A2
%27	4	0.78	A3

جدول رقم (16)



مخطط رقم (8)

جدول يبين الحالات المتوافقة بين مراحل التليف النسيجية و ActiTest
عند مرضى **التهاب الكبد باء المزمن** :

	الفعالية الالتهابية نسيجيا"	ActiTest	عدد المرضى المتوافقين
A0	2	2	1
A1	6	5	5
A2	4	4	3
A3	3	4	3

جدول رقم (17)

قمنا بتقسيم المرضى المتوافقين إلى مجموعات بحيث لا يتجاوز الفرق في المرحلة التليفية أو الفعالية الإلتهابية بينها أكثر من درجتين
وحساب كلا" من الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية إيجابية والقيمة التنبؤية السلبية لكل مجموعة .

	الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
A0-A1	75%	66%	85%	68%
A1-A2	80%	60%	84%	63%
A2-A3	86%	66%	89%	70%

جدول رقم (18)

جدول يبين الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية و القيم التنبؤية السلبية FibroTest في مجموعة مرضى التهاب الكبد Bالمزمن :

	الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
F0-F1	75%	65%	79%	69%
F1-F2	79%	68%	82%	70%
F2-F3	80%	72%	82%	75%
F3-F4	85%	76%	89%	79%

جدول رقم (19)

دراسات مقارنة :
القيمة التشخيصية لل FibroTest للمراحل النسيجية لتليف الكبد عند مرضى التهاب الكبد C المزمن :

First author	Number	Sensitivity	Sepcificity
Imbert-Bismut 2001	189	79%	65%
Imbert-Bismut 2001	134	87%	56%
Poynard,2001	165	81%	65%
Poynard,2003	352	86%	75%
Rossi , 2003	125	75%	61%
LeCalvez,2004	323	81%	66%
LeCalvez,2004	82	92%	72%

جدول رقم (20)

دراسات مقارنة :
القيمة التشخيصية لل FibroTest للمراحل النسيجية لتليف الكبد عند مرضى التهاب الكبد B المزمن :

Poynard,2005	214	87%	65%
Sebastian,2007	110	81%	62%

جدول رقم (21)

المناقشة : discussion

إن الدراسة تضم 32 مريض لديهم التهاب كبد مزمن سواء" HBV أو HCV.

- في مجموعة المرضى الذين لديهم التهاب كبد C مزمن وتضم 17 مريض 10 ذكور (58%) و 7 إناث (42%) .
- مجموعة المرضى الذين لديهم التهاب كبد B مزمن وتضم 15 مريض 10 ذكور (67 %) ، 5 إناث (33%).

نلاحظ في المجموعتين أن نسبة الإصابة عند الذكور أكبر من الإناث .

أولا" :عند مرضى التهاب الكبد C المزمن :

- من خلال النتائج وفي الجدول (7) الذي يبين الحساسية والنوعية بالنسبة ل ActiTest عند مرضى التهاب الكبد C المزمن ، نلاحظ إن حساسية هذا الاختبار، قد تصل إلى 78 % ونوعية 65% مع قيمة تنبؤية إيجابية 83 % وقيمة تنبؤية سلبية 67 % في المجموعة A2-A3 .
- أيضا" من خلال الجدول (11) الذي يبين الحساسية والنوعية بالنسبة ل FibroTest ، الحساسية تصل إلى 95 % ، نوعية 83 % ، وقيمة تنبؤية إيجابية 97 % ، وقيمة تنبؤية سلبية 80 % ،ذلك في المجموعة F3-F4 ونلاحظ تزداد حساسية و نوعية الاختبار كلما زدادت مرحلة التليف و درجة الالتهاب .

  من خلال هذة النتائج نصل إلى نتيجة أنه يمكننا أن نفكر وبشكل جدي بإجراء FibroTest –ActiTest عوضا" عن خزعة الكبد عند مرضى التهاب كبد C المزمن .
- وعند مقارنة نتائج الحساسية والنوعية ل FibroTest لدراستنا مع الدراسات العالمية الذكورة في الجدول رقم (20) نجدها متقاربة .

ثانيا" : عند مرضى التهاب الكبد B المزمن :

- من خلال النتائج في الجدول (18) الذي يبين الحساسية والنوعية بالنسبة ل ActiTest عند مرضى التهاب الكبد B المزمن ، نلاحظ إن حساسية هذا الاختبار، قد تصل إلى 86%ونوعية 66% مع

قيمة تنبؤية إيجابية 89% ، وقيمة تنبؤية سلبية 70 % في المجموعة A2-A3 .

- أيضا" من خلال الجدول (19) الذي يبين الحساسية والنوعية بالنسبة ل FibroTest عند مرضى التهاب الكبد B المزمن الحساسية تصل إلى 85% ، نوعية76%، وقيمة تنبؤية إيجابية 89% ، وقيمة تنبؤية سلبية 79 % في المجموعة F3-F4 ونلاحظ أيضا"أن أرقام الحساسية والنوعية تكون أفضل كلما زادت مرحلة التليف و درجة الالتهاب .

وهذة النتائج أيضا" تدفعنا لتفكير باستخدام FibroTest-ActiTest بدلا" عن خزعة الكبد عند مرضى التهاب الكبد B المزمن .

- وعند مقارنة نتائج الحساسية والنوعية ل FibroTest لدراستنا مع الدراسات العالمية الذكورة في الجدول رقم (21) نجدها متقاربة .

ثالثا":

عند مقارنة الحساسية والنوعية ل FibroTest-ActiTest عند مرضى التهاب الكبد C المزمن و مرضى التهاب الكبد B المزمن جداول رقم (7 و11) مع جداول رقم (18و 19)، نجد أن حساسية و نوعية FibroTest-ActiTest عند مرضى التهاب الكبد C المزمن أفضل منها عند مرضى التهاب الكبد B المزمن .

التوصيات :

- يمكن استخدام FibroTest – ActiTest بنطاق واسع خاصة عند المرضى الذين لديهم خطورة عالية من إجراء خزعة الكبد ،أو عند وجود ضرورة لإعادة الخزعة لأن FibroTest – ActiTest إجراؤه أسهل من إعادة الخزعة ،حيث لا توجد اختلاطات لهذا الاختبار .
- إمكانية إجراء دراسات على عدد أكبر من المرضى وذلك للحصول على نتائج وأرقام تكون ذات دلالة إحصائية أكثر كون العينة في دراستنا صغيرة .

References: المراجع

1. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as modulator of stellate cell and hepatic fibrogenesis. Semin Liver Dis. 2001;21:351-372.
2. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. Gastroenterology. 1979;76:710-719.
3. Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Arenson DM, Bissell DM. Maintenance of differentiated phenotype of cultured rat hepatic lipocytes by basement membrane matrix. J Biol Chem. 1989;264:10756-10762.
4. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem. 2000;275:2247-2250.
5. Friedman SL, ed. *The Hepatic Stellate cell.* Vol. 21. New York: Thieme; 2001.
6. Gressner AM. Cytokines and cellular crosstalk involved in the activation of fat-storing cells. J Hepatol. 1995;22:28-36.
7. Friedman SL, Arthur MJ. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. J Clin Invest. 1989;84:1780-1785.
8. Winwood PJ, Schuppan D, Iredale JP, Kawser CA, Docherty AJ, Arthur MJ. Kupffer cell-derived 95-kd type IV collagenase/gelatinase B: characterization and expression in cultured cells. Hepatology. 1995;22:304-315.
9. Nieto N, Friedman SL, Greenwel P, Cederbaum AI. CYP2E1-mediated oxidative stress induces collagen

type I expression in rat hepatic stellate cells. Hepatology. 1999;30:987-996.
10. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, van Goor H, Jansen P, Benedetti A, Moshage H. Involvement of reactive oxygen species and nitric oxide radicals in activation and proliferation of rat hepatic stellate cells. Liver. 2001;21:1-12.
11. Lee KS, Buck M, Houglum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myb expression. J Clin Invest. 1995;96:2461-2468.
12. Bachem MG, Melchior R, Gressne AM. The role of thrombocytes in liver fibrogenesis: effects of platelet lysate and thrombocyte-derived growth factors on the mitogenic activity and glycosaminoglycan synthesis of cultured rat liver fat storing cells. J Clin Chem Clin Biochem. 1989;27:555-565.
13. Winnock M, Garcia Barcina M, Lukomska B, et al. Human liver-associated lymphocytes: an overview. J Gastroenterol Hepatol. 1995;10:S43-S46.
14. Tiegs G, Hentschel J, Wendel A. A T cell-dependent experimental liver injury in mice inducible by concanavalin A. J Clin Invest. 1992;90:196-203.
15. Wong VS, Wight DG, Palmer CR, Alexander GJ. Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. J Clin Pathol. 1996;49:465-469.
16. Maher JJ. Interactions of stellate cells and the immune system. Semin Liver Dis. 2001;21:417-426.

17. Marra F, DeFranco R, Grappone C, et al. Expression of monocyte chemotactic protein-1 precedes monocyte recruitment in a rat model of acute liver injury, and is modulated by vitamin E. J Investig Med. 1999;47:66-75.

19.Whalen R, Rockey DC, Friedman SL, Boyer TD. Activation of rat hepatic stellate cells leads to loss of glutathione S- transferases and their enzymatic activity against products of oxidative stress. Hepatology. 1999;30:927-933.

20.Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. Semin Liver Dis. 2001;21:337-350.

21.Benyon D, Arthur MJP. Extracellular matrix degradation and the role of stellate cells. Semin Liver Dis. 2001;21:373-384.

22.Levy MT, McCaughan GW, Abbott CA, et al. Fibroblast activation protein: a cell surface dipeptidyl peptidase and gelatinase expressed by stellate cells at the tissue remodelling interface in human cirrhosis. Hepatology. 1999;29:1768-1778.

23.Murawaki Y, Ikuta Y, Idobe Y, Kitamura Y, Kawasaki H. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the liver of patients with chronic liver disease. J Hepatol. 1997;26:1213-1219.

24.Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced

hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. J Clin Invest. 1998;102:538-549.

25. Herbst H, Wege T, Milani S, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 RNA expression in rat and human liver fibrosis. Am J Pathol. 1997;150:1647-1659

26. Purcell RH. The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*. Apr 1993;104(4):955-63

27.Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. Jan 1995;21(1):77-82.

28.Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*. Jun 26 1997;336(26):1855-3 Yu MC, 29.Yuan JM, Ross RK, Govindarajan S. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County,

30.Chu CJ, Lok AS: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35:1274.

31.Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C

virus in Egypt. *Lancet*. Mar 11 2000;355(9207):887-91.

32.Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC Jr, Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. Nov 30 1989;321(22):1501-6. .

33.Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med*. Aug 19 2004;351(8):760-8.

34.Rischitelli G, Harris J, McCauley L, Gershon R, Guidotti T. The risk of acquiring hepatitis B or C among public safety workers: a systematic review. *Am J Prev Med*. May 2001;20(4):299-306

35.Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology*. Aug 2001;34(2):223-9.

36.Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. Aug 19 1999;341(8):556-62.

37.Karamshi M. Performing a percutaneous liver biopsy in parenchymal liver diseases. *Br J Nurs*. Jun 26-Jul 9 2008;17(12):746-52.

38.Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int*. May 2008;28(5):705-12.

39.Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. Mar 1995;36(3):437-41.

40.Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. Jun 7 2008;14(21):3396-402.

41.Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. Feb 15 2001;344(7):495-500. .

42.Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. *Gut*. Oct 1999;45 Suppl 4:IV1-IV11.

43.Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, et al. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol*. Jul 1996;91(7):1318-21.

43.McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. Nov 1990;99(5):1396-400..

44.Orlando G, Goffette P, Gravante G, Ciccarelli O, Lerut J. Successful treatment of haemothorax following percutaneous liver biopsy using interventional radiology: importance of arterial anatomical variations. *Transpl Int*. Jul 2008;21(7):708-10.

45.Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci*. Aug 1993;38(8):1480-4.

46. Bedossa P.Dargere D, ParadisV.Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C.Hepatology 2003;38:1449-1457 .

47. Cardral JF,Rufat P , Degos F,Practicesof liver biopsy in France : results of a prospective nationwide survey . For the Group of Epidemiology of French Association for the study of the Liver .Hepatology 2000;32:477-481 .

48. FornsX,Bataller R,Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy .2 ed . 2003:145-151

49. Romero- Gomez M.Gomez-Gonzalez E,Madrazo A,Vera-Valencia M, Rodrigo L, Perez R, et al.Optical analysis of computed tomography images of the liver

predicats fibrosis stage and distributation in chronic hepatitis C . Hepatology 2008;47:810-816.

50. Sandrin L, Fourquet B ,Hasquenoph JM ,Yon S,Fournier C, Mal F, et al . Transiet elastography : A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis .Ultrasound in Medicine and Biology 2003;29:1705-1713 .

51.Lucidrame C,Foucher J , Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transiet elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C . Hepatology 2009;49:1083-9

52.Arena U, Vizzutti F, Corti G ,Ambu S, Stasi C, Bresci S,et al . Acute Viral hepatitsis increases liver stiffness values measured by transiet elastography . Hepatology 2008;47:380-384.

53.Halfon et al, FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:22-38

54.Poynard et al, Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers: a 2008 update. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:8-21

55.Poynard et al, Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by Hepatitis B Virus J Vir Hep 2009; 16:203-13